



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학박사 학위논문

복합부위통증증후군 환자에서

대뇌 백질의 변화

Cerebral White Matter Alterations in Patients
with Complex Regional Pain Syndrome

2017 년 8 월

서울대학교 대학원

자연과학대학 협동과정 뇌과학 전공

임 주 연

A Thesis for the Doctor's Degree

Cerebral White Matter Alterations in Patients
with Complex Regional Pain Syndrome

August, 2017

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Jooyeon Im

초록

서론: 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome, CRPS)은 골절, 염좌, 타박상 같은 유해한 사건 이후 이에 상응하지 않는 통증이 지속되고, 감각 이상, 혈관 이상, 부종 및 발한, 운동 또는 영양 이상 증상과 징후를 동반하는 신경병증성 만성 통증 질환이다. 다양한 질환에서 대뇌 백질 손상을 보고한 선행 연구를 통해 질환의 병태생리를 규명하는데 있어 백질의 구조 및 기능을 이해하는 것이 중요하다고 제시되었다. 또한, 만성 통증 질환에서도 백질이 중요한 역할을 한다는 연구결과가 보고되었으나, 복합부위통증증후군 환자에서 백질의 구조적 이상을 규명한 연구는 거의 없다. 따라서 본 연구에서는 복합부위통증증후군 환자를 대상으로 대뇌 백질의 미세구조 변이를 규명하고자 하였다.

방법: 복합부위통증증후군 환자 21 명과 정상 대조군 49 명을 대상으로 인구학적 정보, 통증 관련 임상적 정보, 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI)을 획득하였다. Tract-based spatial statistics (TBSS) 기법을 이용하여 두 집단 간의 백질 구조 변이를 분석하였고, 분할 비등방도(fractional anisotropy, FA), 평균 확산성(mean diffusivity, MD), 주 방향 확산성(axial diffusivity, AD), 방사 확산성(radial diffusivity, RD)을 산출하여 비교하였다. 또한,

유의한 차이가 발견된 부위에서는 통증 관련 임상 척도와 상관관계 분석을 수행하였다.

결과: 정상 대조군에 비하여 복합부위통증증후군 환자군의 좌측 피질척수로(corticospinal tract)와 우측 복내측전전두피질(ventromedial prefrontal cortex) 주위의 작은집게(forceps minor), 앞시상부챗살(anterior thalamic radiation), 아래뒤통수이마다발(inferior fronto-occipital fasciculus), 갈고리다발(uncinate fasciculus)을 포함하는 신경섬유다발에서 낮은 FA 값이 관찰되었다. 상관관계 분석 결과 좌측 피질척수로의 평균 FA 값과 통증과국화척도의 무력감($r = -0.45$, $p = 0.04$), 확대($r = -0.61$, $p = 0.004$), 반추($r = -0.44$, $p = 0.045$), 총점($r = -0.52$, $p = 0.02$) 간의 유의한 음의 상관관계가 있었고, 우측 복내측전전두피질 주위 신경섬유에서의 평균 FA 값과 통증과국화척도의 반추($r = -0.54$, $p = 0.01$) 요인 사이에 유의한 음의 상관관계가 나타났다. 또한, 복합부위통증증후군 환자군에서 우측 피질척수로와 좌측 전대상피질 주위의 작은집게(forceps minor)와 띠다발(cingulum)을 포함하는 신경섬유다발에서 낮은 AD 값이 관찰되었다. 우측 피질척수로에서의 평균 AD 값과 현재 느끼는 통증 정도($r = -0.60$, $p = 0.004$)와 통증과국화척도의 무력감($r = -0.46$, $p = 0.04$), 확대($r = -0.51$, $p = 0.02$), 총점($r = -0.49$, $p = 0.02$)에서 유의한 음의 상관관계가 발견되었고, 좌측 전대상피질 주위 신경섬유에서의

평균 AD 값과 통증과국화척도의 확대($r = 0.53, p = 0.01$) 요인 사이에 유의한 양의 상관 관계를 보였다. 한편, 정상 대조군에 비해 복합부위통증증후군 환자군에서 더 높은 FA 값과 AD 값을 보인 부위는 없었고, 두 집단 간의 MD 값과 RD 값의 유의한 차이가 나타난 부위 또한 발견되지 않았다.

결론: 본 연구는 복합부위통증증후군 환자와 정상 성인을 대상으로 백질 미세구조 변이를 관찰하였다. 특히 복합부위통증증후군 환자의 피질척수로와 복내측전전두피질 주위 신경섬유다발에서 백질 손상을 발견하였고, 이 부위에서의 백질 손상과 통증 관련 파국적 사고와의 연관성을 최초로 확인하였다. 본 연구는 백질 구조가 복합부위통증증후군 뇌기전에 중요한 역할을 한다는 근거를 제시한 데에 의의가 있다.

주요어: 복합부위통증증후군, 뇌영상, 자기공명영상, 확산텐서영상, 백질, TBSS

학번: 2014-31029

목차

서론	1
1. 복합부위통증증후군	1
2. 통증의 기전	10
3. 복합부위통증증후군 선행 뇌영상 연구	20
4. 대뇌 백질 분석	29
5. 연구의 목적 및 가설	35
연구 방법	37
1. 연구 대상자	37
2. 인구학적 정보 및 임상 정보 수집	38
3. 뇌 자기공명영상 획득	40
4. 뇌 자기공명영상 분석	41
5. 통계 분석	44
결과	47
1. 인구학적 및 임상적 특성	47
2. 확산텐서영상의 TBSS 분석 결과	49
3. 대뇌 백질 변이와 임상 척도와의 상관관계	55
4. 좌측, 우측 발병위치 추가 분석	57
고찰	61
1. 본 연구 결과 요약	61
2. 본 연구 결과 고찰	63
3. 본 연구의 장점 및 의의	77
4. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향	79
참고문헌	81
Abstract	99

표 목차

Table 1	CRPS Diagnostic Criteria	7
Table 2	Summary of Structural and Functional MRI Studies in CRPS	26
Table 3	Demographic and Clinical Characteristics of CRPS Patients and Healthy Controls	48
Table 4	Detailed Cluster Information of Reduced FA and AD Values in CRPS Patients Compared to Healthy Controls	53
Table 5	Correlations between Mean FA and AD Values in Significant Clusters and Pain-Related Clinical Measures	56
Table 6	Detailed Cluster Information of Reduced FA Values in CRPS Patients with Left Affected Side to Healthy Controls	60

그림 목차

Figure 1	Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) Analysis Pipeline	43
Figure 2	Clusters of Reduced FA Values in CRPS Patients Compared to Healthy Controls	51
Figure 3	Clusters of Reduced AD Values in CRPS Patients Compared to Healthy Controls	52
Figure 4	Group Differences of Mean FA and AD values in Significant Clusters	54
Figure 5	Clusters of Reduced FA Values in CRPS Patients with Left Affected Side to Healthy Controls	58

서론

1. 복합부위통증증후군

1.1 복합부위통증증후군 정의

복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome, CRPS)은 일반적으로 외상 이후 통증 유발요인에 상응하지 않는 통증이 동반되는 신경병증성 만성 통증 질환이다. 주로 신체의 원위부인 사지에서 발생하며, 임상적 특징으로는 외부 자극 없이 자발적으로 통증을 느끼는 자발통(spontaneous pain), 통증으로 지각되지 않는 약한 자극에 통증을 느끼는 이질통(allodynia), 통증을 유발하는 자극에 상대적으로 과한 통증을 느끼는 통각과민(hyperalgesia)과 같은 감각 이상, 피부 온도와 색의 변화, 부종, 발한, 운동 장애, 영양성 변화 등의 자율신경계, 운동, 영양성 이상이 발생한다 (Merskey and Bogduk, 1994). 질환의 발병 기간이 경과함에 따라 증상들이 점차 심해지거나 다양한 양상으로 나타날 수 있으며, 증상 부위 또한 초기에 발병한 부위에 국한되지 않고 점차 확산 될 수 있다 (Maleki *et al*, 2000). 환자마다 느끼는 통증의 정도는 다르지만, 대부분의 환자가 실질적인 외상에 비해 극심한 통증을 느끼고 일상 생활에 많은 지장을 초래한다 (Geertzen *et al*, 1998).

1.2 복합부위통증증후군 역학

현재까지 복합부위통증증후군에 대한 과학적 이해 부족과 진단 기준 및 효과적인 치료 방법 확립의 어려움 등의 이유로 질환에 대한 역학 조사가 많이 이루어지지 않았다. 해외에서 실시된 인구기반 역학조사에 따르면 인구 10 만 명당 미국은 5.46 명, 네덜란드는 26.2 명의 유병률을 보고하였다 (de Mos *et al*, 2007; Sandroni *et al*, 2003). 또한, 복합부위통증증후군은 평균적으로 40 대에 발병 하며, 남성에 비해 여성에서 더 많이 나타나고, 하지보다는 상지에서 발생하는 빈도가 높다고 보고되었다 (Allen *et al*, 1999; Sandroni *et al*, 2003; Veldman *et al*, 1993). 네덜란드에서 실시된 역학조사의 경우 성별 비율과 발병 부위는 기존 연구 결과와 비슷하였으나, 60 대에서 가장 높은 발병률이 조사되어 상대적으로 낮은 발병 연령대를 보고하였다 (de Mos *et al*, 2007).

국내에서는 아직 전체 인구 집단 대상의 유병률을 조사한 연구는 없으며 역학조사도 거의 이루어지지 않았다. 국내에서 복합부위통증증후군 환자 150 명을 대상으로 실시한 한 연구에 의하면, 40 대 중반의 평균 발병 연령과 여성에서 더 높은 발병률은 기존의 역학 조사 연구 결과와 동일하였지만 남녀 발병률의 차이가 크지 않았고 발병 부위는 상지보다 하지에 더 많이 나타났다 (Choi *et al*, 2008).

복합부위통증증후군을 유발하는 선행 사건으로는 골절(fracture)이 가장 많았고 그다음으로 염좌(sprain), 긴장(strain), 압궤(crush), 타박상, 수술, 뇌졸중 등이 있었으며 드물지만 명확한 사건 없이 발생하는 경우도 있었다 (Allen *et al*, 1999; de Mos *et al*, 2007; Sandroni *et al*, 2003; Veldman *et al*, 1993). 국내 연구에서는 압궤, 수술, 낙상이 가장 많았고, 그 외로는 발치, 주사, 총상, 동상, 출산, 석고붕대 고정 등의 사건 이후에 복합부위통증증후군이 발병하였다 (Choi *et al*, 2008).

1.3 복합부위통증증후군 진단기준과 분류

복합부위통증증후군 진단기준은

국제통증연구학회(International Association for the Study of Pain, 이하 IASP)에서 제시한 기준이 흔히 사용된다. 이전에는 통일된 진단기준의 부재로 인하여 진단, 치료, 질환의 이해에 대한 어려움이 있었지만, IASP 에서 1994 년에 진단기준을 제시함으로써 임상 분야의 의사소통 및 연구 분야의 집단 동질성 등 많은 부분이 개선되었다. 그러나 IASP 1994 년 진단기준은 객관적인 검사 결과를 기준으로 진단하는 것이 아닌 환자가 보고하는 임상적 증상만으로 진단이 가능하므로, 실제 질병이 있는 사람들을 양성으로 판단하는 확률인 민감도(sensitivity)는 높은 반면 질병이 없는 사람들을 음성으로 판단하는 확률인 특이도(specificity)가 낮은 것으로 보고되었다 (Bruehl *et al*, 1999; Galer *et al*, 1998; Harden *et al*, 1999). 특이도가 낮은 경우 오진으로 인해 환자의 치료가 지연 되거나 적절한 치료 시기를 놓칠 수 있고, 과잉진단으로 인해 불필요하거나 위험할 수 있는 치료를 받을 가능성이 있다. 따라서 IASP 1994 년 진단기준이 제안된 이후에도 재정립의 필요성이 지속적으로 논의되었다.

이러한 문제점을 개선하기 위해 2004 년에 진단기준이 개정되었고 부다페스트 진단기준으로도 불리는 이 기준이 현재 주로 사용되고 있다 (Harden *et al*, 2010). IASP 2004 년도 진단기준은

지속적 통증, 증상, 징후, 다른 진단으로 설명이 불가하다는 4 가지의 요건을 모두 만족시켜야 하고, 증상 관련 요건에서 '감각, 혈관운동, 발한/부종, 운동/영양성' 4 가지 범주에서 임상적 기준은 3 개 이상의 범주에 각각 1 개 이상의 증상, 연구적 기준은 모든 범주에 각각 1 개 이상의 증상을 보고해야 된다는 차이를 두어 임상적 진단기준과 연구 목적 진단기준을 구분하였다 (Table 1). 또한, 징후 관련 요건에서는, 임상적, 연구적 기준 모두 '감각, 혈관운동, 발한/부종, 운동/영양성' 4 가지 범주에서 2 개 이상의 범주에 각각 1 개 이상의 징후가 진단 평가 시 관찰되어야 한다.

아직까지 복합부위통증증후군을 진단 할 수 있는 단일 검사는 없으나, 앞서 언급된 임상 증상과 징후에 더하여 삼상골스캔(three phase bone scintigraphy), 방사선 검사(radiography), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 근전도(electromyogram, EMG) 등의 검사를 통해 진단에 추가적인 정보를 얻을 수 있다. 하지만, 이와 같은 검사들이 진단에 도움을 줄 수 있는 정보를 제공할 수는 있으나 검사 결과가 음성이라 하더라도 질환이 아님을 배제할 수는 없다 (Birklein, 2005).

복합부위통증증후군 IASP 1994 년 진단기준이 제안될 때 과거에 반사성교감신경위축증(reflex sympathetic dystrophy), 작열통(casalgia)으로 불렸던 질병이 각각 제 1 형(type 1), 제 2 형(type 2)으로 명명되었다. IASP 2004 년 진단기준에서는 주요 신경 손상

동반의 유무에 따라 주요 신경 손상을 동반하지 않는 제 1 형과,
동반하는 제 2 형을 하위유형(subtype)으로 분류하였고 개정된
진단기준에 충족하지는 않지만 부분적으로 일치하고 다른 진단으로
설명되지 않는 경우를 위해 CRPS-NOS (not otherwise specified)를
하위유형에 추가하였다.

Table 1. CRPS Diagnostic Criteria

(1) 통증 유발요인에 반응하지 않는 지속적인 통증
(2) 증상
<p>임상적 기준: 3 개 이상의 범주에서 각각 1 개 이상 증상 보고</p> <p>연구적 기준: 4 개 이상의 범주에서 각각 1 개 이상 증상 보고</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 감각: 통각과민, 이질통 2. 혈관운동: 피부 온도의 비대칭, 피부색의 변화, 피부색의 비대칭성 3. 발한, 부종: 부종, 발한의 변화, 발한의 비대칭성 4. 운동, 영양성: 운동 범위 감소, 운동 기능 장애(근력 저하, 떨림, 근육 긴장 이상), 영양성 변화(모발, 손톱, 발톱, 피부)
(3) 징후
<p>임상적 기준, 연구적 기준: 2 개 이상의 범주에서 각각 1 개 이상의 징후가 진단 시 관찰</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 감각: 통각과민(핀자극), 이질통(가벼운 접촉, 심부 압력, 관절 움직임) 2. 혈관운동: 피부 온도의 비대칭, 피부색의 변화, 피부색의 비대칭성 3. 발한, 부종: 부종, 발한의 변화, 발한의 비대칭성 4. 운동, 영양성: 운동 범위 감소, 운동 기능 장애(근력 저하, 떨림, 근육 긴장 이상), 영양성 변화(모발, 손톱, 발톱, 피부)
(4) 이러한 증상과 징후를 설명할 수 있는 다른 진단이 없는 경우

The current IASP diagnostic criteria for CRPS was translated and presented (Harden *et al*, 2010).

Abbreviations: IASP, international association for the study of pain; CRPS, complex regional pain syndrome.

1.4 복합부위통증증후군 원인 및 치료

복합부위통증증후군의 병태생리학적 기전은 아직 명확하게 규명되지 않았다. 지금까지 이루어진 연구 결과에 의하면 복합부위통증증후군의 발병 기전은 다인성으로, 신경인성 염증 반응, 교감신경계의 기능 이상, 교감신경계와 감각신경계의 병적인 결합(coupling), 말초감작 및 중추감작(peripheral and central sensitization), 유전적 요소, 중추신경계에서의 신경가소적 변화, 심리생리학적 상호작용 등이 관여한다고 알려져 있다 (Birklein, 2005; Bruehl, 2010; Marinus *et al*, 2011; Wasner *et al*, 2003).

복합부위통증증후군의 발병 원인에 대한 이해가 부족하여 아직 근본적이고 확실한 치료 방법은 없다. 따라서, 복합부위통증증후군의 치료의 목적은 통증 완화와 사지의 기능 회복에 있다. 또한, 성공적인 치료를 위해서는 조기 치료가 중요하고 다학제적인 치료적 접근이 필요하다고 알려져 있다 (Wasner *et al*, 2003). 현재 복합부위통증증후군의 치료로는 비스테로이드성 소염진통제, 마약성 진통제, 삼환계 항우울제 등의 약물치료와 교감신경차단, 교감신경절제술, 경피신경전기자극술, 척수자극술, 뇌심부자극술 등의 중재적 치료 등이 시행되며 물리치료와 심리치료가 함께 이행되고 있다 (Birklein, 2005; Wasner *et al*, 2003).

이렇듯, 복합부위통증증후군의 생리학적 기전에 대한 이해가 부족하기 때문에 객관적인 진단 기준이 없고 치료 방법에 어려움이 있다. 복합부위통증증후군의 기전을 규명하기 위한 기존의 연구는 동물 또는 사람의 말초신경계 중심으로 이루어졌는데, 최근 중추신경계의 역할에 대한 연구가 증가하면서 복합부위통증증후군 발생의 원인으로 중추신경계의 이상에 대한 가설이 제시되고 있다 (Birklein, 2005; Bruehl, 2010; Marinus *et al*, 2011; Wasner *et al*, 2003). 특히, 최근 뇌영상 기법을 이용한 연구에서 복합부위통증증후군 환자 대뇌의 구조적, 기능적 이상이 관찰됨으로써 복합부위통증증후군 병태생리학적 기전에 있어 대뇌의 역할에 대해 관심이 대두되고 있지만, 관련된 연구의 수가 적어 더 많은 연구가 필요한 실정이다.

2. 통증의 기전

2.1 통증과 대뇌

통증은 실제 또는 잠재적 조직 손상과 관련된 불쾌한 감각적, 정서적 경험으로 정의되며, 감각, 인지, 정서 등 다중적인 요소들간에 상호작용을 한다는 점에서 다른 감각들과는 구별된다 (Melzack and Casey, 1968; Merskey *et al*, 1994).

먼저, 통증 처리에 관여하는 뇌 부위로는 일차 체성감각피질(primary somatosensory cortex, S1), 이차 체성감각피질(secondary somatosensory cortex, S2), 전대상피질 (anterior cingulate cortex), 뇌섬엽(insula), 시상(thalamus), 전전두피질(prefrontal cortex)이 일관되게 보고되고 있고, 이와 같이 통증에 관여하는 뇌 부위들을 통칭하여 'pain matrix'로 부른다 (Apkarian *et al*, 2005; May, 2007; Peyron *et al*, 2000). 기존에는 이 모든 부위들이 통증 지각에 관여한다고 인식되었으나 이후 연구들을 통해서 각 부위의 구체적인 역할이 규명되었다.

일차 체성감각피질은 시상의 배쪽후외측핵(ventral posterior lateral nucleus)에서 정보를 받고, 통증처리에 있어 감각 식별(sensory discrimination), 위치 파악(localization of painful stimuli), 강도 부호화(intensity coding)에 관여한다 (Gingold *et al*, 1991; Ingvar, 1999; Kenshalo *et al*, 1980; Schnitzler and Ploner, 2000). 이차 체성감각피질은

시상의 배쪽후하측핵(ventral posterior inferior nucleus)으로부터 정보를 받으며, 촉각, 통각, 시각적 감각 정보를 통합하는 역할을 한다. 이차 체성감각피질에서 촉각 정보는 일차 체성감각피질을 거쳐 이차 체성감각피질로 순차적(sequential) 처리가 되는 반면, 통증 정보는 일차 체성감각피질과 병렬적(parallel) 처리를 한다 (Friedman and Murray, 1986; Hari *et al*, 1993; Ploner *et al*, 1999, 2000; Stevens *et al*, 1993; Treede *et al*, 1999). 이를 통해, 이차 체성감각피질에서 통증 정보 처리는 촉각 정보의 처리와 다르게 이루어지는 것을 알 수 있다. 또한, 이차 체성감각피질은 뇌섬엽을 통해 측두엽(temporal lobe)에 있는 변연계(limbic system) 구조물로 통증 정보를 출력하는데, 이러한 피질-변연계(corticolimbic) 투사를 통해서 통증 경험의 인식, 학습, 기억에도 관여한다고 추정된다 (Dong *et al*, 1989; Friedman *et al*, 1986; Shi and Cassell, 1998a).

시상의 주요 기능은 후각을 제외한 다양한 감각 정보의 입력을 받아 대뇌 피질과 피질하구조에 전달하는 역할을 한다. 시상선 내측(medial)과 외측(lateral)으로 구분할 수 있으며, 내측 시상은 척수와 그물형성체(reticular formation)에서 정보를 받아 대뇌 전체에 투사를 하고 외측 시상의 배쪽기저복합체(ventrobasal complex)는 체성감각 정보를 받아 일차, 이차 체성감각피질에 투사한다 (Ingvar, 1999).

뇌섬엽은 촉각, 통각, 미각, 전정(vestibular)의 감각 정보 통합, 내장 감각(visceral sensory), 내장 운동(visceral motor), 변연계

통합, 정동(affect)과 연관되어 있고, 특히 전측 부위가 통증 처리에 관여한다고 보고되었다 (Schnitzler *et al*, 2000; Treede *et al*, 1999).

뇌섬엽은 해부학적 및 기능적으로 여러 부위로 이루어져 있는데, 전측 뇌섬엽은 변연계, 후각, 미각, 내장-자율신경계(viscero-autonomic) 기능 등의 내적 정보(intrapersonal information) 처리와 관련이 있고, 후측 뇌섬엽은 주로 청각, 시각, 체성감각 기능 등의 외적 정보(extrapersonal information) 처리와 관련이 있다 (Augustine, 1996; Mesulam and Mufson, 1985).

전측 뇌섬엽은 시상의 배쪽내측핵(ventromedial nucleus) 후측에서 열수용성(thermoreceptive) 및 통각성 정보를 받고 내부수용기 정보(interoceptive information)를 조정하는 역할을 하고, 이차 체성감각피질에서 통증 관련 정보를 받아 편도체(amygdala)와 해마형성체(hippocampal formation)로 투사하기 때문에 통증 관련 학습과 기억에도 관여한다고 보고되었다 (Craig, 1995, 1996; Friedman *et al*, 1986; Lenz *et al*, 1997; Mesulam *et al*, 1985; Shi *et al*, 1998a; Shi and Cassell, 1998b). 이렇게, 뇌섬엽은 시상과 이차 체성감각피질에서 통증 관련 정보를 받아 상황적 정보(contextual information)를 통합하여 측두엽의 변연계로 전달한다 (Schnitzler *et al*, 2000).

대상피질(cingulate cortex)은 전통적으로 변연계의 구조물로 간주되어 왔으며, 반응선택(response selection), 주의(attention), 운동 억제(motor suppression), 정동적 요소와 연관이 있다고 알려졌다 (Peyron *et al*, 2000; Schnitzler *et al*, 2000; Treede *et al*, 1999). 통증 처리

및 통증의 정동적 평가는 전대상피질에서 관여한다고 추정되고, 특히 감정의 유의성(valence) 및 통증 경험의 현저성(salience)을 평가하는데 중요한 역할을 한다 (Apkarian *et al*, 2011). 일반적으로 전대상피질은 시상의 내측핵(medial nuclei)에서 입력을 받고 다른 피질에서는 입력을 거의 받지 않는 반면에, 후대상피질은 전두엽(frontal lobe), 두정엽(parietal lobe), 측두엽(temporal lobe), 후두엽(occipital lobe)에서 광범위한 입력을 받는다 (Baleydier and Mauguier, 1980; Sikes and Vogt, 1992; Vogt *et al*, 1992; Vogt *et al*, 1987; Vogt *et al*, 1979). 전대상피질과 후대상피질은 편도체와의 연결에서도 차이를 보이는데, 편도체는 전대상피질과 상호 투사를 하지만 후대상피질과는 그렇지 않다 (Schnitzler *et al*, 2000). 편도체의 주요 기능인 감정적 기억을 저장하는 역할을 고려해봤을 때, 전대상피질과 편도체와의 연결은 전대상피질이 과거의 감정적 기억과 현재를 연결하는 역할을 한다는 이론에 근거를 제시한다 (Schnitzler *et al*, 2000).

전전두피질은 안와측(orbital), 내측, 외측으로 구분할 수 있고 뇌간(brainstem), 시상, 기저핵(basal ganglia), 변연계와 연결되어 있으며, 주의, 작업기억, 동기, 감정조절, 계획, 실행기능 등의 넓은 범위의 고위 기능을 담당하고 있다고 밝혀져 있다 (Fuster, 2001). 이렇듯, 전전두피질은 통증처리에 있어 주의, 기억, 감정 등 인지적 측면에 관여한다 (Coghill *et al*, 1999; Strigo *et al*, 2003; Treede *et al*, 1999). 배외측전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)은 인지 및 감정

정보 처리와 통합하는 역할에 관여하고 (George *et al*, 1994), 복내측전전두피질(ventromedial prefrontal cortex)는 전대상피질과 함께 변연계에서 받은 통증 관련 정동적 정보를 억제 통제(inhibitory control)하는 역할을 하는 것으로 추정된다 (Davis *et al*, 1997; Peyron *et al*, 1998). 또한, 감정과 밀접한 관계가 있는 만성통증은 안와전두피질(orbitofrontal cortex)과 연관이 있다고 보고되었다 (Ingvar, 1999).

종합해보면, 일차 체성감각피질과 이차 체성감각피질은 주로 공간적, 시간적, 강도 등의 통증의 감각 정보를 식별하는데 관여하고 이차 체성감각피질은 통증 경험의 인식, 학습, 기억에도 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다. 뇌섬엽은 유해한 자극에 대한 자율적 반응과 통증 경험에 대한 학습 및 기억의 정동적인 측면에 관여 하고, 전대상피질은 통증을 불쾌한 경험으로 평가 하며, 전대상피질과 전전두피질은 통증의 인지적 및 정동적인 측면에 관여한다고 알려졌다. 또한, 앞서 기술된 영역 만큼 일관되게 보고되지는 않았지만, 운동영역(motor area), 두정연합영역(parietal association area), 편도체, 기저핵, 수도관주위회색질(periaqueductal gray), 소뇌도 통증 처리에 관여한다고 보고되었다 (Apkarian *et al*, 2005; Peyron *et al*, 2000). 이렇게, 통증 처리에 관여하는 광범위한 뇌 부위들과 각 부위들 간의 높은 연결성을 고려해봤을 때, 통증은

대뇌 피질 및 피질하영역의 네트워크를 통한 복잡한 처리 과정임을
알 수 있다 (Coghill *et al*, 1994).

2.2 통증의 만성화

통증은 지속기간에 따라 급성통증과 만성통증으로 구분할 수 있다. 통증이 3 개월 이상 지속되거나 통증을 유발한 손상이 회복되는데 필요한 기간이 지난 후에도 통증이 지속되는 경우 만성통증으로 간주한다 (Merskey *et al*, 1994). 만성통증은 신경생리학적 기전에 따라 침해수용성통증(nociceptive pain), 신경병증성통증(neuropathic pain), 침해수용성 및 신경병증성통증의 혼합형통증(mixed pain)으로 분류된다 (Baron *et al.*, 2010).

침해수용통증은 화학적, 기계적, 물리적 요인 등으로 인해 침해수용체(nociceptor)에 자극이 가해지면 말초신경, 척수, 시상, 대뇌를 거치는 일반적인 통증 전달 경로를 통해 전달되는 통증을 의미하고, 신병증성통증은 체성감각계에 영향을 미치는 병변이나 질환으로 인해 발생하는 통증을 의미한다 (Baron *et al*, 2010).

복합부위통증증후군은 신경병증성통증에 포함된다.

신경병증성통증 발생 기전은 대뇌와 척수에서 다양한 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다 (Baron, 2006; Woolf and Salter, 2000). 먼저, 침해성 통증 자극이 지속되는 경우 자동감작화(auto sensitization)와 'wind-up' 현상이 일어나 침해성 정보전달 경로가 활성화 된다. 자동감작화는 이전 활성화로 인해 침해성 수용체의 역치가 낮아지는 상태를 말하고, 'wind-up' 현상은 통증 정보를 전달하는 구심성 C 섬유(afferent C fiber)와 A δ 섬유를

지속적으로 자극할 경우 척수후각(dorsal horn)에 있는 세포의 활성이 점차 증가하는 현상을 말한다. 이로 인해, 통증 자극에 더 민감해지고 신경 활성도가 점차 증가되는데 이런 상태가 지속되면 말초 신경계와 중추 신경계에 변화가 생기게 된다. 이를 말초신경 감작화(peripheral sensitization)와 중추신경 감작화(central sensitization)라고 한다. 감작화가 일어나면 통증 자극에 대한 역치가 감소하게 되어 역치 이하의 또는 일반적인 자극에 대한 반응성이 증가한다. 말초감작은 일차 구심성신경에서 전압개폐나트륨통로(voltage-gated sodium channel)에 대한 전령 RNA(messenger RNA, mRNA) 발현 증가와 관련이 있으며, 이는 활동전위의 역치를 낮추고 말초에서 침해 수용체의 과도한 흥분을 유발하여 척수후각에서 이차적인 변화가 발생한다. 따라서, 중추감작은 척수후각에 있는 침해 수용체의 흥분성 증가로 인해 발생하며, 이는 흥분성 신경전달물질인 glutamate 과 substance P 와 같은 신경펩타이드를 분비시키고, glutamate 가 작용하는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체의 활성화를 초래하여 역치를 낮추고 흥분성을 증가시킨다. 또한, 중추감작이 되면 주요 침해자극 전달 섬유가 아닌 보통 저역치 기계적 자극에 반응하는 A β 섬유를 통해서도 통증이 유발되는데, 이 기전이 이질통과 관련이 있다고 추정된다. 이 외에도, 척수후각에서 γ -aminobutyric acid (GABA)가 매개하는 하행성억제기전(descending inhibitory system)의 이상도 중추

감작에 주요하게 기여하는 것으로 알려져 있다. 이렇게, 다양한 기전으로 인해 통증과 관련된 구조에 장기적인 변형이 초래되어 통증기전이 변하고, 그 결과 지속적인 병적 통증이 생기는 것이다.

대뇌에 관한 연구를 살펴보면, 만성통증의 경우 앞서 언급된 통증처리에 관여하는 뇌 영역에 구조적 및 기능적 이상이 있을 것이라 예상하였고, 질환 유형에 따라 차이가 있지만 실제로 대뇌의 구조적, 기능적, 생화학적 변이가 보고되었다 (Apkarian *et al*, 2011). 만성요통(chronic back pain), 과민성장증후군(irritable bowel syndrome), 섬유근통증후군(fibromyalgia), 환상통(phantom pain) 등의 만성통증 환자 대상으로 수행된 뇌영상 연구를 종합해본 결과, 각 통증 질환에 따라 특징적인 구조적 변이를 보이지만 대상피질, 안와전두피질, 뇌섬엽, 등쪽 뇌교(doral pons), 시상, 기저핵, 해마결이랑(parahippocampal gyrus) 부위에서 공통적으로 이상 소견이 보고되었다 (May, 2008, 2011). 다른 종설 논문에서도 다양한 만성통증 질환에서 공통적으로 전전두피질, 변연계 및 변연계 주위 구조(paralimbic structure) 영역에서 변이가 있다고 보고되었고, 급성통증과 만성통증의 현저한 차이점으로는 만성통증 환자에서 인지적 또는 감정적 통증처리를 하는 부위가 더 많이 관여한다고 보고되었다 (Apkarian *et al*, 2011; Henry *et al*, 2011).

뇌 영역을 네트워크를 구성하는 정점(node)으로 나타내고 이를 연결하는 축삭을 간선(edge)으로 표현한다면 뇌를 네트워크의

개념으로 이해할 수 있다 (Bullmore and Sporns, 2009). 이러한 개념에 의하면, 뇌 영역의 손상은 독립적으로 이루어지는 것이 아니라 상호작용으로 초래되는 현상이므로 뇌 영역을 연결하는 신경로의 구조에도 영향이 있을 것이라 예상된다 (Farmer *et al*, 2012). 회질의 구조적 변이 기전은 복잡하고 아직 정확히 규명되지 않았지만, 만약 회질의 변이가 신경세포(neuron) 또는 신경교세포(glia)의 단백질 채널 농도 변화에 기반한 국소적 세포외액의 변화 이외의 요소로 인해 발생한다면, 이를 연결하는 백질에도 변이가 있을 것이다 (Apkarian *et al*, 2011). 이러한 의견들이 제안되면서, 만성통증이 신경섬유의 손상으로 인한 질환 또는 축삭-신경세포 관계(axonal-neuronal relationship)의 불균형으로 생기는 문제라는 보고도 있다 (Farmer *et al*, 2012; Lebel *et al*, 2008).

3. 복합부위통증증후군 선행 뇌영상 연구

뇌영상 기술의 발전은 살아있는 뇌를 비침습적으로 영상화 가능하게 하여 신경계질환의 병태생리적 기전을 이해하는데 많은 기여를 하였다. 뇌영상은 크게 뇌의 해부학적 측면을 영상화하는 구조적 영상과 기능적인 측면을 볼 수 있는 기능적 뇌영상으로 분류할 수 있다. 뇌영상 기법으로는 전산화 단층 촬영(computed tomography, CT), 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography, PET), 자기뇌파 검사(magnetoencephalography, MEG), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 등 다양하다.

본 연구에 이용한 자기공명영상은 특히 다른 영상 기법에 비해 종합적인 공간적, 시간적 해상도가 우수하고, 비침습적인 방법으로서 반복 촬영이 가능하기 때문에 광범위 하게 사용되고 있다. 다음 장에 소개되는 선행 연구도 본 연구의 범위에 맞게 자기공명영상 연구 위주로 검토하였다. 자기공명영상을 활용한 기능적 뇌영상은 뇌 혈류의 국소적 변화로 인한 산소의 증감을 산출하여 간접적으로 신경 활성화 등을 측정할 수 있으며, 구조적 뇌영상은 대뇌 피질의 부피, 두께, 주름(gyrification), 피질하구조의 부피 및 형태, 신경 섬유 다발인 백질의 구조 등을 정량적으로 측정할 수 있다.

3.1 기능적 뇌영상 연구

대뇌가 복합부위통증증후군의 병태생리학적 기전에
관여한다는 가설은 기능적 뇌영상 연구들을 통해서 지속적으로
제시되어 왔다. 기능적 뇌영상 기법은 특정 자극을 주거나 또는
과제를 수행하는 과제기반(task-based)과 휴지상태(resting state)에서
촬영하는 기법으로 분류된다.

먼저, 복합부위통증증후군 환자 대상으로 다양한 통증
자극을 이용한 과제기반 기능적 자기공명영상 연구에서 뇌의
기능적 재구성(functional reorganization) 및 기능적 이상 소견을
보고하였다 (Table 2). 특히, 대부분의 선행 연구에서 일차
운동피질(primary motor cortex, M1), 일차 체성감각피질,
보조운동영역(supplementary motor area), 이차 체성감각피질, 뇌섬엽,
대상피질 등의 영역에서 이상 소견을 보고하였다 (Apkarian *et al*,
2001; Forster *et al*, 2000; Gustin *et al*, 2010; Maihofner *et al*, 2007;
Maihofner *et al*, 2005; Maihofner *et al*, 2006; Pleger *et al*, 2006; Pleger *et al*,
2005).

휴지상태 기능적 자기공명영상을 이용한 연구에서는
복합부위통증증후군 환자에서 정상 대조군에 비해 기능적
연결성(functional connectivity)이 디폴트 모드 네트워크(default mode
network) (Bolwerk *et al*, 2013), 내측 전전두피질(medial prefrontal
cortex)과 디폴트 모드 네트워크 사이 (Baliki *et al*, 2014), 전대상피질
및 전측 뇌섬엽(anterior insula) (Becerra *et al*, 2009)에서 감소하였고,

전전두피질 (Becerra *et al*, 2009), 일차 운동피질, 일차 체성감각피질, 두정간구(intraparietal sulcus) (Bolwerk *et al*, 2013), 내측 전전두피질과 뇌섬엽 사이 (Baliki *et al*, 2014)에서 증가하였음을 보고하였다.

비록 그 수가 많지 않고 대부분의 연구에서 연구 대상자 수가 제한적이지만 현재까지 복합부위통증증후군 환자를 대상으로 수행된 기능적 뇌영상 연구를 종합해 보면, 운동, 감각, 정동 기능과 관련된 뇌 영역에서의 이상 소견이 일관되게 보고되고 있다.

3.2 구조적 뇌영상 연구

복합부위통증증후군의 기능적 뇌영상 연구는 꾸준히 진행되어 오고 있는 반면에, 대뇌의 구조적 변이에서 복합부위통증증후군의 병태생리학적 원인을 찾는 연구들은 최근 들어 수행되고 있다.

현재까지 수행된 복합부위통증증후군 환자 대상의 구조적 뇌영상 선행 연구들을 살펴보면, 통증 처리 및 조절과 연관된 대뇌의 다양한 영역에서 구조적 이상 소견이 보고되었다 (Table 2). 먼저, 복합부위통증증후군 환자군에서 정상군에 비해 회질의 부피가 감소된 부위로는 뇌섬엽 (Baliki *et al*, 2011; Barad *et al*, 2014; Geha *et al*, 2008), 안와전두피질 (Baliki *et al*, 2011; Barad *et al*, 2014), 복내측 전전두피질, 측좌핵(nucleus accumbens) (Geha *et al*, 2008), 대상피질 (Barad *et al*, 2014), 시상 (Zhou *et al*, 2015)이 보고되었고, 피질 두께가 감소된 부위로는 배외측 전전두피질과 복내측 전전두피질 (Lee *et al*, 2015)이 보고되었다. 한편, 복합부위통증증후군 환자에서 백질의 구조적 변이를 관찰한 한 연구에서는 띠다발-뇌들보 섬유다발(cingulum-callosal bundle)에서 백질의 밀도 감소를 보고하였다 (Geha *et al*, 2008).

복합부위통증증후군 환자군에서 정상군에 비해 회질 부피가 증가한 부위로는 피각(putamen), 시상하부(hypothalamus) (Barad *et al*, 2014), 배내측 전전두피질(dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC),

일차운동피질 (Pleger *et al*, 2014), 맥락총(choroid plexus) (Zhou *et al*, 2015)이 보고되었고, 측뇌실(lateral ventricle) (Zhou *et al*, 2015) 또한 환자군에서 부피가 증가하였음을 발견하였다.

하지만, 이러한 선행 연구의 상관관계 분석에서 일부의 연구만이 구조적 변이와 통증 관련 임상 변인 간의 연관성을 확인하였고 (Barad *et al*, 2014; Geha *et al*, 2008), 대다수의 연구에서는 연관성이 없는 것으로 밝혀졌다 (Baliki *et al*, 2011; Lee *et al*, 2015; Pleger *et al*, 2014; Zhou *et al*, 2015). 또한, 선행 연구에서 보고된 구조적 변이를 반복 검증 하려던 최근 한 연구에서는 복합부위통증증후군 환자와 정상 성인간의 회질 및 백질의 구조적 차이를 발견하지 못한 상반되는 결과도 보고된 바 있다 (van Velzen *et al*, 2016).

이렇듯, 기존의 복합부위통증증후군 환자 대상의 구조적 뇌영상 연구 결과를 정리해보면, 전전두피질, 뇌섬엽, 대상피질에서 회질 부피 및 피질 두께 감소가 일관되게 발견되었지만, 다수의 연구에서 이와 같은 대뇌의 구조적 변이와 임상적 척도 간의 연관성이 밝혀지지 않았고 일부 연구에서는 대뇌의 구조적 손상이 없다고 보고하는 등 그 결과가 일관되지 않다. 특히, 다양한 질환에서 뇌 백질 손상이 보고되면서 백질 연구의 중요성이 강조되고 있는데 (Schmahmann *et al*, 2008), 지금까지 복합부위통증증후군 환자 대상으로 수행된 백질 연구의 수는 매우

한정적일 뿐만 아니라 서로 비일관적인 결과를 보고하여
복합부위통증증후군의 백질 변이를 규명하는 추가 연구가 필요한
실정이다 (Geha *et al*, 2008; van Velzen *et al*, 2016).

Table 2. Summary of Structural and Functional MRI Studies in CRPS

Authors (Year)	Participants (Female)	Mean Age (Mean±SD)	Mean Disease Dur. (Yrs)	Methods	Main Findings
Structural MRI Studies					
Geha <i>et al</i> , 2008	CRPS 22 (19) HC 22 (19)	40.7 ± 2.3 40.5 ± 2.3	3.09	VBM, DTI	↓ GM volume in the right anterior insula, vmPFC, NAc ↓ WM connectivity in the left cingulum-callosal bundle
Baliki <i>et al</i> , 2011	CRPS 28 (24) HC 46 (26)	40.6 ± 7.4 38.8 ± 12.5	3.28	VBM	↓ GM volume in the anterior insula, OFC
Barad <i>et al</i> , 2014	CRPS 15 (15) HC 15 (15)	44.0 ± 11.7 44.1 ± 11.2	3.72	VBM	↓ GM volume in the pMCC, ACC, left OFC, left posterior insula ↑ GM volume in the left dorsal putamen, right hypothalamus
Pleger <i>et al</i> , 2014	CRPS 20 (11) HC 20 (11)	41.8 ± 9.8 41.6 ± 9.6	1.00	VBM	↑ GM volume in the dmPFC (whole brain analysis) ↑ GM volume in primary motor cortex (ROI analysis) ↓ WM density in the internal capsule
Lee <i>et al</i> , 2015	CRPS 25 (13) HC 20 (11)	36.1 ± 11.4 31.7 ± 6.7	2.80	CTA	↓ Cortical thickness in the right dlPFC, left vmPFC
Zhou <i>et al</i> , 2015	CRPS 12 (12) HC 12 (12) CPOE 8 (2)	46.0 ± NP 45.0 ± NP 54.0 ± NP	5.80 - 8.50	Volumetry	↑ Volume in the right lateral-ventricle choroid plexus compared to HC and patients with CPOE ↑ Volume in the left lateral ventricle compared to HC ↓ GM volume in the right thalamus compared to HC
van Velzen <i>et al</i> , 2016	CRPS 19 (19) HC 19 (19)	48.1 ± 11.6 49.4 ± 14.3	5.31	VBM, DTI	No local GM volume and WM connectivity differences

Functional MRI Studies					
Forster <i>et al.</i> , 2000	CRPS 7 (6) HC 7 (0)	Range 27-68 Range 22-55	NP	fMRI	↑ Activation in the S1, S2, M1, SMC, ACC, insula, frontal areas to nociceptive stimuli
Apkarian <i>et al.</i> , 2001	CRPS 7 (6) HC 29 (15)	Range 32-48 Range 21-46	>1	fMRI	↑ Activation in the ACC, S1/M1 to thermal stimulation ↓ Activation in the thalamus to thermal stimulation
Pleger <i>et al.</i> , 2005	CRPS 6 (NP)	NP	NP	fMRI	↓ Cortical maps on S1, S2 contralateral to the affected limb
Maihofner <i>et al.</i> , 2005	CRPS 12 (8)	45.3 ± 3.5	<1	fMRI	↑ Activation in the S1, S2, insula, associative-somatosensory cortices, frontal cortices, ACC to mechanical hyperalgesia
Maihofner <i>et al.</i> , 2006	CRPS 12 (7)	47.5 ± 3.1	<1	fMRI	↑ Activation in the S1, S2, M1, PA, insula, frontal cortices, both anterior and posterior ACC from allodynia
Pleger <i>et al.</i> , 2006	CRPS 17 (10) HC 17 (10)	40.1 ± 9.5 40.2 ± 10.0	1.43	fMRI	↑ Activation in the S1, S2 contralateral to the affected limb
Maihofner <i>et al.</i> , 2007	CRPS 12 (10) HC 12 (10)	41.2 ± 2.5 43.2 ± 2.5	1.00 -	fMRI	↑ Activation of primary motor and SMA during finger tapping of affected extremity
Gieteling <i>et al.</i> , 2008	CRPS 8 (7) HC 17 (15)	46.4 ± 6.0 42.9 ± 9.2	NP	fMRI	↓ Activation in the premotor and adjacent PFC, frontal operculum, anterior insular cortex, superior temporal gyrus (ipsilateral) and inferior parietal, adjacent S1 (contralateral) during imaginary movement of the affected hand in patients with dystonia
Becerra <i>et al.</i> , 2009	CRPS 1 (1)	27.0 ± 0.0	NP	fMRI, rsfMRI	↓ Activation in the inferior parietal lobule, supramarginal gyrus, postcentral gyrus, Rolandic operculum, superior temporal gyrus in CRPS+ state to mechanical stimulation ↓ Component in the ACC, anterior insula, ↑ in the PFC among resting state networks in CRPS+ state

Freund <i>et al.</i> , 2010	CRPS 10 (5) HC 15 (5)	45.0 ± NP 35.5 ± NP	NP	fMRI	↑ Activation in the caudate, PCC during painful stimulation ↓ Activation in the anterior and posterior operculum, occipital cortex during painful stimulation
Gustin <i>et al.</i> , 2010	CRPS 20 (12)	50.9 ± 11.7	1.15	fMRI	↑ Activation in the S1, S2, anterior insula, cingulate cortex during movement of the affected hand before treatment ↓ Activation in the S1, ACC during movement of the affected hand after treatment
Freund <i>et al.</i> , 2011	CRPS 10 (5) HC 15 (5)	45.0 ± NP 35.5 ± NP	NP	fMRI	↓ Activation of periaqueductal gray and cingulate cortex during suppression of pain
Bolwerk <i>et al.</i> , 2013	CRPS 12 (7) HC 12 (7)	61.1 ± 11.1 61.0 ± 11.0	<1	rsfMRI	↓ FC in the DMN regions ↑ FC in the S1/M1 and intraparietal sulcus with other brain regions
Baliki <i>et al.</i> , 2014	CRPS 19 (16) HC 36 (24)	41.0 ± 2.5 41.4 ± 2.1	NP	rsfMRI	↓ FC in the mPFC to the posterior constituents of the DMN ↑ FC in the mPFC to the insula
van Velzen <i>et al.</i> , 2016	CRPS 19 (19) HC 19 (19)	48.1 ± 11.6 49.4 ± 14.3	5.31	rsfMRI	No FC differences

The ↑ symbol indicates an increase and the ↓ symbol indicates a decrease. Only studies that involved adult population were included.

Abbreviations: SD, standard deviation; MRI, magnetic resonance imaging; CRPS, complex regional pain syndrome; HC, healthy control; VBM, voxel-based morphometry; DTI, diffusion tensor imaging; GM, gray matter; WM, white matter; vmPFC, ventromedial prefrontal cortex; NAc, nucleus accumbens; OFC, orbitofrontal cortex; pMCC, posterior midcingulate cortex; ACC, anterior cingulate cortex; dmPFC, dorsomedial prefrontal cortex; ROI, region-of-interest; CTA, cortical thickness analysis; dIPFC, dorsolateral prefrontal cortex; CPOE, chronic pain of other etiologies; NP, not reported; M1, primary motor cortex; SMA, supplementary motor area; fMRI, functional magnetic resonance imaging; S1, primary somatosensory cortex; S2, secondary somatosensory cortex; PA, parietal association cortices; PFC, prefrontal cortex; rsfMRI, resting state fMRI; FC, functional connectivity; DMN, default mode network; mPFC, medial prefrontal cortex.

4. 대뇌 백질 분석

4.1 대뇌 백질

대뇌 백질은 주로 유수축삭(myelinated axon)과 무수축삭(unmyelinated axon)으로 구성되어 있으며, 다수의 축삭들이 모여 신경섬유를 이루고 신경섬유들이 모여 신경섬유 다발을 형성한다 (Barkovich *et al*, 1992). 대뇌 백질은 피질 및 피질하 영역을 연결하며 신경 신호를 전달하는 역할을 한다고 알려졌다 (Barkovich *et al*, 1992). 중추신경계에서는 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)가 신경세포의 축삭(axon)을 수초(myelin sheath)로 감싸 절연함으로써 신경세포의 전기신호 전달이 원활하게 이루어지게 한다. 신경섬유는 대뇌 피질에서 뇌줄기와 척수사이를 연결하는 투사섬유(projection fiber), 같은 쪽의 대뇌 반구 사이를 연결하는 연합섬유(association fiber), 양쪽 대뇌 반구 사이를 연결하는 교차섬유(commisural fiber)로 구분된다 (Barkovich *et al*, 1992).

인간 대뇌의 조직은 회질과 백질로 이루어져 있는데, 과거에는 주로 회질로 구성된 대뇌 피질 및 피질하 구조들이 주요 기능을 담당한다고 여겨져 백질은 비교적 관심을 받지 못했으나, 최근 백질 관련 연구들을 통해 백질도 인지, 발달, 노화, 질병 등에 중요한 역할을 한다고 밝혀졌다 (Fields, 2008; Schmahmann *et al*, 2008; Tamm *et al*, 2012). 특히, 염증질환, 대사질환, 혈관계질환 및 유전성,

감염성, 퇴행성, 외상 관련 등의 다양한 질환에서 백질 손상이 보고되었고, 질환의 병태생리를 규명하는데 있어 백질의 구조 및 기능을 이해하는 것이 중요하다고 제시되었다 (Schmahmann *et al*, 2008).

4.2 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI)

확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI)은 확산강조(diffusion-weighted) 자기공명영상 기법으로 기존의 자기공명영상으로는 보기 어려웠던 대뇌 백질의 해부학적 미세 구조와 연결성을 비침습적으로 관찰 가능하게 하고 백질의 구조적 특징(properties)에 대한 다양한 정보를 제공한다. 확산텐서영상의 발전은 신경 해부학적, 생리학적 연구, 임상현장 등에서 유용성을 인정받고 널리 적용되고 있으며, 대뇌 백질 연구가 빠른 속도로 성장하는데 크게 기여하였다.

확산텐서영상의 기본적인 원리는 백질 내에 있는 물 분자의 확산 정도를 정량적으로 측정하는데, 물 분자가 모든 방향으로 동일하게 확산되는 회질과 뇌척수액과는 다르게 백질 내의 물 분자는 신경섬유의 수직방향보다 평행한 방향으로 확산이 더 잘되는 비등방성(anisotropy)의 특성을 이용한다 (Le Bihan *et al*, 2001; Mori and Zhang, 2006). 확산텐서의 고유값(eigenvalue: $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$)을 이용하여 확산텐서 영상의 정략적 지표인 스칼라 메트릭(scalar metric) 또는 확산텐서영상 모수(DTI parameter)를 산출할 수 있으며, 이는 크게 비등방성 모수와 확산성 모수로 나눌 수 있다 (Correia and Gongvatana, 2010). 비등방성 정도를 나타내는 가장 대표적인 모수는 분할 비등방도(fractional anisotropy, 이하 FA)로, 물 분자의 확산 정도를 측정하며 백질의 통합성(integrity)을 반영하는 지표로

제시되고 있다 (Pierpaoli and Basser, 1996). FA 값은 0 에서 1 사이의 값을 가지고, 0 에 가까운 값일 수록 등방성 확산을 의미하고 1 에 가까울 수록 비등방성 확산을 의미한다. 또한, 비등방성이 높은 신경섬유는 신경신호 전달의 효율성을 증진시키기 때문에 높은 FA 값은 건강한 또는 성숙한 백질의 구조적 지표로 고려된다 (Feldman *et al*, 2010). FA 값은 다음의 수식을 이용하여 계산한다.

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

FA 값은 백질의 구조적 변화 및 통합성을 반영하는 가장 대표적인 지표로 제시되고 있지만, 신경섬유의 등방성 변화 정도 이외의 세부적인 변화의 특성 또는 원인을 유추해볼 수 있는 보완적인 정보는 확산성 모수들을 통해서 얻을 수 있다.

확산성 모수로는 평균 확산성(mean diffusivity, 이하 MD), 주 방향 확산성(axial diffusivity, 이하 AD), 방사 확산성(radial diffusivity, 이하 RD) 등이 있다. MD 는 확산텐서 고유값 3 개의 평균으로, 복셀의 평균 물 분자 확산성을 대표하며, 값이 높을수록 확산 속도의 증가를 의미한다 (Bennett *et al*, 2010; Correia *et al*, 2010).

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

AD 는 주 확산 방향(primary diffusion direction)을 나타내고 ($AD = \lambda_1$), 축삭의 손상을 판단하는 지표로 이용된다 (Correia *et al*, 2010; Song *et al*, 2003; Song *et al*, 2002). RD 는 주 확산 방향의 수직되는 확산 방향을 정량화하는 모수로 ($RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$), 축삭의 수초화 상태를 반영하는 지표로 여겨진다 (Correia *et al*, 2010; Song *et al*, 2003; Song *et al*, 2002). 기존 연구에서는 백질의 통합성을 반영하는 FA 와 MD 모수가 가장 대표적으로 제시되었고, 그 이후로 확산의 방향성에 대한 정보를 제공하는 AD 와 RD 모수를 보완적으로 제시하기 시작하였다 (Bennett *et al*, 2010). 그렇지 않은 경우도 있지만, 많은 질병 상태에서 보고된 백질의 구조적 변이는 비등방성 감소와 확산성 증가라는 특징을 가진다 (Correia *et al*, 2010). 그러나, 확산성 모수 중 신경섬유의 주 확산 방향의 정도를 의미하는 AD 는 보통 질병 상태에서 감소를 보인다.

확산텐서영상을 이용한 분석 방법으로는, 전통적인 복셀기반 형태분석(voxel-based morphometry), 신경로 기반 공간 통계(tract-based spatial statistic, 이하 TBSS), 신경경로추적기법(tractography), 관심영역법(region of interest, ROI) 등의 방법이 있다. TBSS 기법은 뇌 전체의 백질을 분석하는 비교적 새로운 기법으로, 백질 신경로(tract)의 골격화(skeletonization)를 통해서 복셀 기반의 분석을 가능하게 하고 전통적인 복셀기반 형태분석 방식의 정렬(alignment) 문제와 공간적 평편화(spatial smoothing)의 제한점을 보완하였다

(Smith *et al*, 2006). 또한, TBSS 기법은 개발된 이후에 다양한 질병군의 백질 구조를 연구하는데 적용되었고 신뢰도가 검증되었으며 지금까지 확산텐서영상 분석 기법으로 널리 사용되고 있다 (Jovicich *et al*, 2014; Versace *et al*, 2008).

5. 연구의 목적 및 가설

5.1 연구의 필요성 및 목적

기존의 연구결과들을 종합해본 결과

복합부위통증증후군에서 통증 처리 및 조절과 관련된 영역에서 대뇌의 구조적 이상이 발견되었으며 이러한 연구 결과들은 대뇌가 복합부위통증증후군의 병태생리에 중요하게 관여함을 시사한다. 그러나 선행 연구 간에 비일관적인 연구 결과들이 보고되었고, 대뇌의 구조적 손상과 임상 척도와의 상관관계가 확인되지 않고 있어 추가 연구를 통한 검증이 필요하다. 또한, 백질이 다양한 질병에서의 중요한 역할을 함이 밝혀졌음에도 불구하고 기존 연구는 회질 중심의 연구가 대부분이고 백질 구조의 손상을 규명한 연구는 거의 없다. 따라서, 본 연구에서는 복합부위통증증후군 환자 대상으로 백질의 미세구조 손상을 확인하고자 하였다.

본 연구의 목적은 복합부위통증증후군 환자와 정상 성인을 대상으로 백질의 미세구조 변이를 확산텐서영상 및 TBSS 분석 기법을 이용하여 관찰함으로써 복합부위통증증후군에서 백질 구조의 병태생리학적 역할을 규명하고자 하였다.

5.2 연구 가설

본 연구의 주가설은 복합부위통증증후군 환자군에서 백질의 미세구조 변화가 있을 것이라는 점이다. 즉, 정상 대조군에 비해 복합부위통증증후군 환자군에서 백질의 통합성의 판별 지표인 FA 값이 통증 관련 영역을 연결하는 백질 섬유다발에서 감소 되어있고 확산성 모수인 MD, AD, RD 값도 집단 간의 차이가 있을 것으로 예상하였다. 또한, 본 연구의 부가설은 복합부위통증증후군 환자군에서 이러한 백질의 미세구조 변화와 통증의 정도, 질병 기간, 통증 관련 파국화 사고 등의 임상 변인 간의 관련성이 있을 것으로 예측하였다.

연구 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 복합부위통증증후군 환자 21 명과 건강한 성인 49 명 대상으로 총 70 명이 연구에 참여하였다. 본 연구의 참여자 선정 기준으로는 (1) 국제통증연구학회 진단기준 (Table 1)에 근거하여 전문의에게 복합부위통증증후군으로 진단 받은 사람; (2) 연구 참여에 서면 동의한 남녀 성인이었다. 연구 참여자 제외 기준으로는 (1) 현재 또는 과거에 복합부위통증증후군 외의 심각한 주요 신체질환 및 신경학적 질환이 있는 사람; (2) DSM-IV 제 1 축 장애의 구조화된 임상적 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID-I)에서 주요 우울 장애 또는 불안장애를 제외한 제 1 축 정신질환이 진단된 사람; (3) 의식 소실을 동반한 두부 외상 병력이 있는 사람; (4) 자기공명영상 촬영에 부적합한 사람이었다. 정상 대조군의 경우, 복합부위통증증후군 진단 기준을 제외하고 동일한 선정 기준과 제외 기준이 적용되었다.

본 연구는 생명윤리심의위원회의 승인을 받은 후 진행되었고, 모든 연구 참여자에게 연구 절차를 설명하고 서면 동의를 받았다.

2. 인구학적 정보 및 임상 정보 수집

연구 참여자의 나이, 성별 등의 기본적인 인구학적 정보와 복합부위통증증후군 환자인 경우 질병 진단 시기, 질병을 유발한 선행사건, 발병 부위, 통증 정도 등의 임상 정보를 수집하였다.

복합부위통증증후군 환자가 느끼는 통증 정도와 통증에 대한 파국적 사고를 측정하기 위해 시각적 상사척도(visual analog scale, VAS), 단축 맥길 통증 설문지(McGill pain questionnaire, SF-MPQ) (Melzack, 1987), 통증 파국화 척도(pain catastrophizing scale, PCS) (Sullivan *et al*, 1995)를 활용하였다.

시각적 상사척도는 0(통증 없음)부터 10(상상할 수 있는 가장 심한 통증)까지 표시된 척도에 환자 자신이 느끼는 현재의 통증 정도를 표시하는 방식으로 측정된다. 시각적 상사척도는 자기공명영상 촬영 전과 후에 평가하였다.

단축 맥길 통증 설문지는 15 개의 문항으로 구성된 설문지로 통증의 양상을 기술한 각 문항에 대해 0(통증 없음)부터 3(심한 통증)까지의 4 점 Likert 척도로 평가를 하며, 총점의 범위는 0 점에서 45 점으로 높은 점수일수록 심한 통증을 의미한다.

통증 파국화 척도는 13 문항으로 구성되었고 통증을 느낄 때의 사고와 감정을 0(전혀 그렇지 않다)에서 4(항상 그렇다)까지의 5 점 Likert 척도를 이용하여 파국적 사고의 정도를 평가하는 척도이며, 무력감(helplessness), 반추(rumination), 확대(magnification)

3 개의 하위요인으로 구성되어 있다. 총점의 범위는 0 점에서 52 점으로 점수가 높을수록 파국적 사고 경향이 강한 것을 의미한다.

3. 뇌 자기공명영상 획득

본 연구의 뇌 자기공명영상은 3.0 T 자기공명영상 스캐너(Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)를 사용하여 영상을 획득하였다. 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI)은 단발스핀에코 평면영상(single-shot spin echo planar imaging) 기법을 이용하여 64 방향에서의 확산강조영상(b value = 1,000 s/mm²)과 1 개의 확산강조가 없는 영상(b value = 0 s/mm²)을 획득하였다. 확산텐서영상 획득 파라미터는 다음과 같다: repetition time (TR) = 8,500 ms, echo time (TE) = 90 ms, field of view (FOV) = 220 mm², matrix size = 100 x 100, number of excitations (NEX) = 2, slices = 70, slice thickness = 2.2 mm, band width = 1,852.

신경병리학적 소견을 배제하기 위해서 T2-강조(T2-weighted) 영상과 액체감약반전회복(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR) 영상을 촬영하였다. T2-강조 영상은 다음 파라미터를 이용하여 획득하였다: TR = 4,000, TE = 104, FOV = 256 mm², matrix size = 256 x 256, flip angle = 150° , slices = 44, slice thickness = 4 mm, band width = 222. FLAIR 영상의 획득은 다음 파라미터를 이용하였다: TR = 9,000, TE = 104, FOV = 256 mm², matrix size = 256 x 256, flip angle = 150° , slices = 44, slice thickness = 4 mm, band width = 222. 모든 연구 참여자의 T2-강조 영상과 FLAIR 영상은 영상의학과 전문의의 판독을 통해 병리학적 이상 여부를 확인하였다.

4. 뇌 자기공명영상 분석

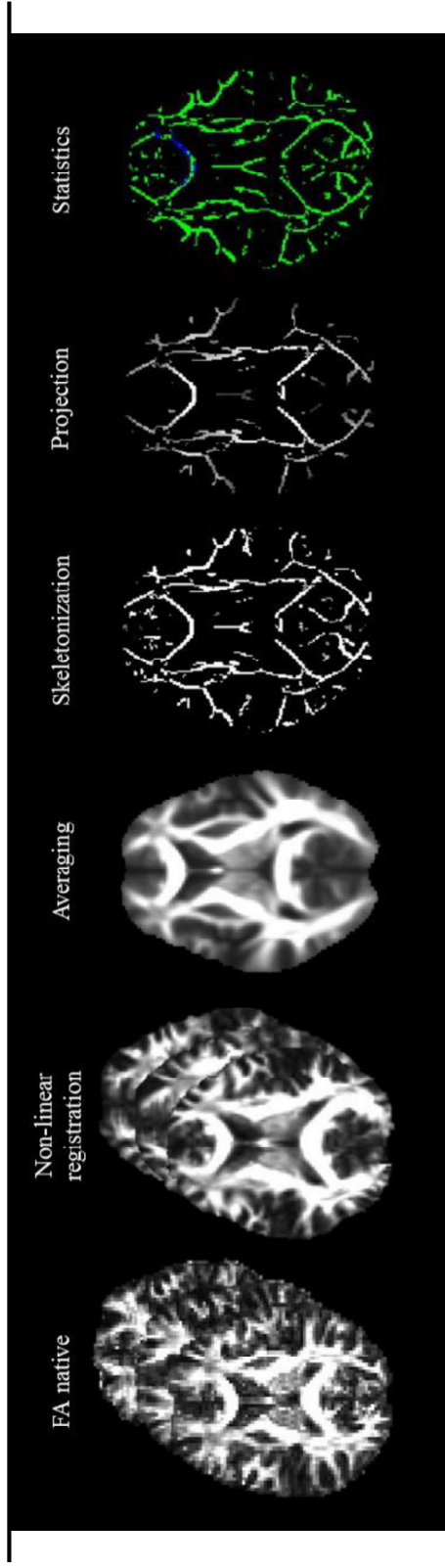
4.1 확산텐서영상 전처리

본 연구를 위해 획득한 확산텐서영상은 FSL version 5.0.9 (FMRIB Software Library, <http://fsl.fmrib/ox/ac/uk/fsl/>)을 이용하여 전처리를 수행하였다. 먼저, 연구 참여자 각각의 확산텐서영상에서 촬영 과정에서 생길 수 있는 경사자장(**gradient**)에 의한 와전류(**eddy current**) 왜곡과 머리 움직임은 개인의 **b0** 영상 기준으로 보정하였다. 보정 된 영상에서 뇌실질(**brain parenchyma**)에 해당하는 부위에서만 신호를 추출하기 위하여 **brain extraction tool (bet)**을 적용하여 뇌 이외의 부위를 제거하였고, 뇌 부위만 추출한 영상에서 뇌마스크(**brain mask**)를 생성하였다. 이후, **DTIFIT tool** 을 이용하여 확산텐서영상을 각 복셀에서 정량화하여 고유벡터(**eigenvector**), 고유값(**eigenvalue**), 분할 비등방도(**fractional anisotropy, FA**), 평균 확산도(**mean diffusivity, MD**) 등의 확산텐서영상 모수(**parameter**)들을 구했고, 추가적으로 주 방향 확산성(**axial diffusivity, AD**)과 방사 확산성(**radial diffusivity, RD**)을 산출하였다.

4.2 확산텐서영상 분석

대뇌 백질 분석은 FSL 에서 제공하는 tract-based spatial statistics (TBSS) 기법을 이용하여 수행하였다 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>) (Smith *et al*, 2006). TBSS 분석은 다음과 같은 과정을 통해 진행하였다 (Figure 1). 먼저, 연구 참여자 각각의 FA 영상에서 대뇌 외부의 영상 신호를 제거하고, 표준 FA 템플릿(FMRIB58_FA_1mm)에 비선형 정합(non-linear registration)을 하였다. 표준 공간에 맞춰진 참여자의 모든 FA 영상들을 평균하여 mean FA 영상을 얻었고, 이후 백질 신경로(tract) 중심에 골격화하여 mean FA skeleton 영상을 생성한 후 $FA > 0.2$ 기준으로 thresholding 을 하였다. 그 다음으로는 mean FA skeleton 영상 기준으로 이전 과정에서 정합한 각각의 FA 영상들을 투사하여 group FA skeleton 영상을 최종적으로 획득하였다. 다음 통계 분석 단계에서 필요한 group FA skeleton 영상은 연구 특이적(study-specific)이며, 모든 참여자의 백질 신경로 중심 영역을 대표한다. 다른 DTI 모수들도 FA 와 유사한 방법을 적용하여 각각의 MD, AD, RD mean skeleton 영상을 생성하였다.

Figure 1. Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) Analysis Pipeline



Detailed information regarding the TBSS analysis can be found in Smith et al., 2006. The images used in this figure are from the study participants. The TBSS analysis pipeline was modeled after the work of Acosta-Cabronero and Nestor, 2014.

Abbreviations: FA, fractional anisotropy; TBSS, tract-based spatial statistics.

5. 통계 분석

5.1 인구학적 및 임상적 특성

집단 간 인구학적 특성이 차이가 있는지 비교하기 위해 연속형 변수는 독립 표본 t 검정(independent t-test), 범주형 변수는 카이제곱 검정(chi-square test)을 이용하여 분석하였다. 환자군에서의 통증 관련 임상적 특성은 평균(mean)과 표준편차(standard deviation)를 구했다.

5.2 집단 간 DTI 모수 비교 및 복셀 기반 통계 분석

DTI 모수(FA, MD, AD, RD)들의 집단 간 평균 비교를 위해 일반 선형 모형(general linear model) 공변량분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 실시하였고, 나이와 성별을 공변량으로 포함하였다.

복셀 기반의 통계 분석은 FSL 에서 제공하는 비모수적, 순열 검정(nonparametric permutation testing)에 기반한 randomise 도구를 이용하였다. 본 연구에서는 5,000 번의 random permutation 을 수행하였고 cluster-forming threshold 를 $t > 2.9$, $p < 0.005$, cluster size threshold 를 $p < 0.05$ 로 지정하고 다중 비교(multiple comparison) 문제를 보정하였다 (Nichols and Holmes, 2001). 통계적으로 유의한 결과가 관찰된 군집(cluster)의 부위명은 일차적으로 FSL atlas tool 에서 제공하는 JHU white-matter tractography atlas 를 참고하였고, 이차적으로 JHU ICBM-DTI-81 white-matter labels 를 이용하여 파악하였다. 또한, 유의한 군집에서 DTI 모수의 평균 값을 추출하여 상관관계 분석에 사용하였다.

5.3 임상적 상관관계

복합부위통증증후군 환자에서 백질의 미세구조 변화와 통증 관련 임상적 척도와의 상관관계를 분석하기 위해, TBSS 분석 결과 집단 간 유의한 차이를 보인 DTI 모수의 백질 부위에서 추출한 평균 값과 통증 척도 점수 간의 피어슨 상관관계분석(Pearson correlation analysis)을 실시하였다.

본 연구의 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 및 양측검정으로 정의하였으며, 분석은 FSL version 5.0.9 (FMRIB Software Library, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)과 STATA/MP version 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA)를 이용하였다.

결과

1. 인구학적 및 임상적 특성

본 연구에는 21 명의 복합부위통증증후군 환자와 나이와 성별을 맞춘 49 명의 건강한 성인이 연구 대상으로 모집되었다. 연구 대상자의 인구학적 특성과 환자군의 임상적 특성은 Table 3에 요약하였다. 환자군과 정상 대조군 사이에 연령(t -test, $p = 0.76$)과 성별(chi-square test, $p = 0.75$)은 유의한 차이가 없었다. 뇌영상 판독 결과 병리학적 이상이 관찰된 연구 참여자는 없었다.

본 연구에 참여한 복합부위통증증후군 환자는 모두 제 1 형이었다. 복합부위통증증후군 환자군이 보고한 병력 정보에 의하면, 평균 유병기간은 27.5 개월(표준편차: 25.3, 범위: 1.8-74.5)이었으며, 발병 부위는 오른쪽(61.9%)이 왼쪽(38.1%)보다 더 많았고 질병을 유발한 선행사건으로는 골절(33.3%)이 가장 많았다. 평균 통증 정도는 시각적 상사척도 기준으로 7.2 점(표준편차: 1.7), 단축 맥길 통증 설문지 기준으로 31.1 점(표준편차: 9.3)을 보고하였고, 통증과국화척도의 평균 종합점수는 34.8 점(표준편차: 14.4)이었다.

Table 3. Demographic and Clinical Characteristics of CRPS Patients and Healthy Controls

	CRPS patients (n=21)	Healthy controls (n=49)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
Demographic characteristics		
Age, years	37.7 \pm 10.9	36.8 \pm 9.4
Sex, female number (%)	5 (23.8)	10 (20.4)
Clinical characteristics		
CRPS duration, months	27.5 \pm 25.3	NA
CRPS affected side, number (%)		
Right	13 (61.9)	NA
Left	8 (38.1)	
Inciting trauma, number (%)		
Fracture	7 (33.3)	NA
Contusion	3 (14.3)	
Protrusion	3 (14.3)	
Spontaneous	3 (14.3)	
Injury	2 (9.5)	
Strain	1 (4.8)	
Burn	1 (4.8)	
Operation	1 (4.8)	NA
Current pain (VAS)	7.2 \pm 1.7	
SF-MPQ	31.1 \pm 9.3	
PCS		
Helplessness	14.6 \pm 8.2	NA
Magnification	7.2 \pm 3.8	
Rumination	12.9 \pm 3.3	
Total	34.8 \pm 14.4	

Abbreviations: CRPS, complex regional pain syndrome; SD, standard deviation; VAS, visual analog scale; SF-MPQ, short form McGill pain questionnaire; PCS, pain catastrophizing scale; NA, not applicable.

2. 확산텐서영상의 TBSS 분석 결과

복합부위통증증후군 환자군과 정상 대조군 간의 DTI 모수들의 평균 값을 각각 추출해서 연령과 성별을 보정하고 공변량분석한 결과, 평균 FA 값은 정상 대조군 보다 환자군에서 더 낮은 경향을 보였고 ($F(1, 66) = 3.47, p = 0.07$), 평균 AD 값은 환자군에서 더 낮았으며 ($F(1, 66) = 4.56, p = 0.04$), 평균 MD 값($F(1, 66) = 0.07, p = 0.80$)과 평균 RD 값($F(1, 66) = 0.48, p = 0.50$)은 두 집단 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

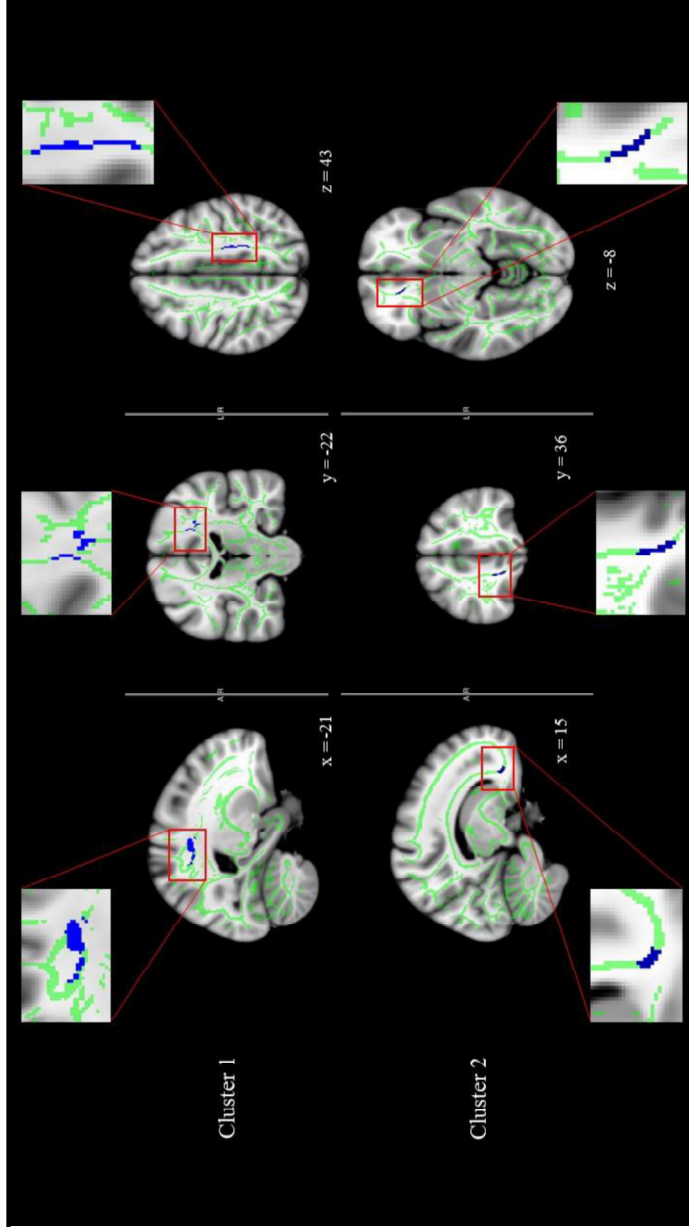
Randomise 도구를 이용한 복셀 기반의 분석 결과로는, 환자군에서 정상 대조군에 비해 2 개의 군집에서 FA 값이 감소한 것으로 나타났다 (Figures 2,4, Table 4). FA 값이 감소한 가장 큰 군집은 좌측 피질척수로(corticospinal tract) 부위였다. 두 번째 군집은 우측 복내측전전두피질 주위의 우측 작은집게(forceps minor), 우측 앞시상부챗살(anterior thalamic radiation), 우측 아래뒤통수이마다발(inferior fronto-occipital fasciculus), 우측 갈고리다발(uncinate fasciculus)을 포함하는 신경섬유다발이었다. 이차적 아틀라스를 참고하면 두 번째 군집 부위를 우측 앞대뇌부챗살(anterior corona radiata)으로 명칭 하였다. 환자군에서 정상 대조군 보다 FA 값이 유의하게 높은 부위는 나타나지 않았다.

FA 값의 차이를 보인 군집에서 각각 MD 값, AD 값, RD 값을 추출하여 집단 간 비교한 결과, 피질척수로에서는 MD 값($F(1, 66) =$

0.29, $p = 0.59$)은 유의한 차이가 없었고 AD 값($F(1, 66) = 10.34, p = 0.002$)과 RD 값($F(1, 66) = 11.44, p = 0.001$)은 유의한 차이가 발견되었다. 복내측전전두피질 주위의 신경섬유다발에서도 마찬가지로 MD 값($F(1, 66) = 0.07, p = 0.80$)은 유의한 차이가 없었고 AD 값($F(1, 66) = 14.85, p < 0.001$)과 RD 값($F(1, 66) = 13.21, p < 0.001$)은 유의한 차이가 있었다.

복셀 기반 분석 결과, AD 값도 환자군에서 정상 대조군에 비해 2 개의 군집에서 감소한 것으로 나타났다 (Figures 3,4, Table 4). AD 값이 감소한 가장 큰 군집은 우측 피질척수로 부위였고, 두 번째 군집은 좌측 전대상피질 주위의 좌측 작은집게와 좌측 띠다발(cingulum)을 포함하는 신경섬유다발이었다. 이차적 아틀라스를 참고하면 두 번째 군집을 뇌들보 무릎(genu of corpus callosum)으로 명칭 하였다. 환자군에서 정상 대조군에 비해 AD 값이 유의하게 높은 부위는 발견되지 않았다. 또한, 두 집단 간의 MD 값과 RD 값은 유의한 차이가 관찰된 부위가 없었다.

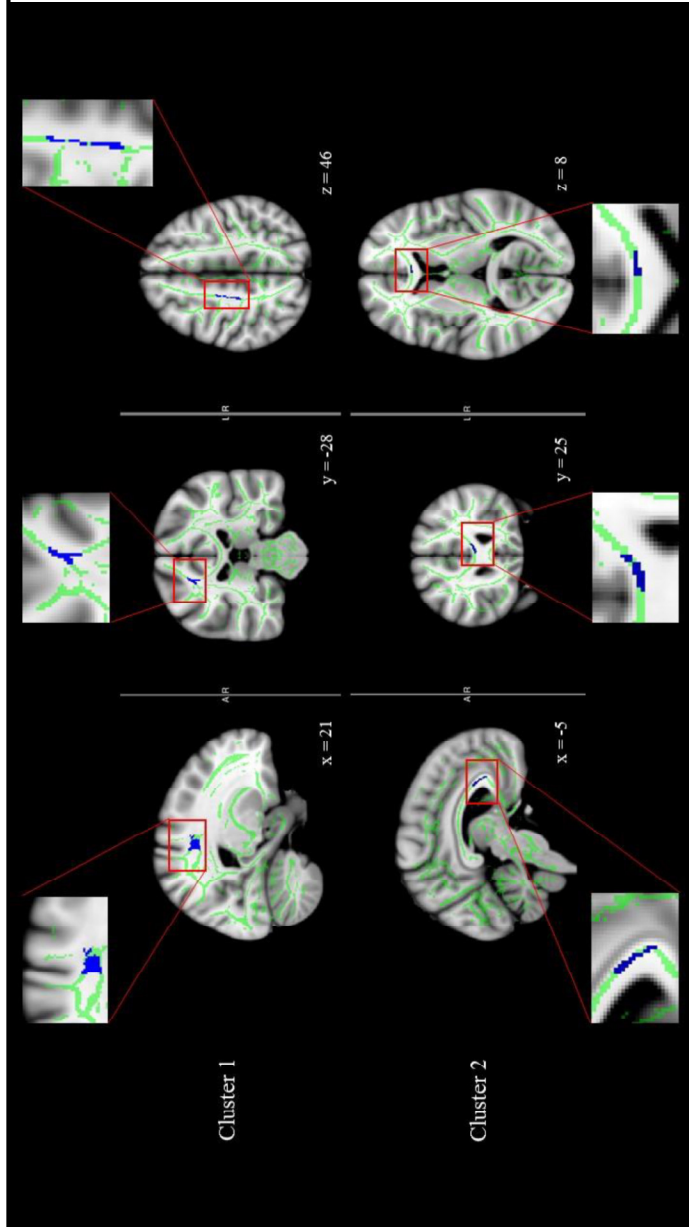
Figure 2. Clusters of Reduced FA Values in CRPS Patients Compared to Healthy Controls



The significant clusters of reduced FA values in CRPS patients compared to healthy controls after adjusting for age and sex are presented (cluster-forming threshold $t > 2.9$, $p < 0.005$, cluster size threshold $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons). Green represents mean FA skeleton of all participants and blue represents regions with reduced FA in CRPS patients. All coordinates are in MNI space.

Abbreviations: FA, fractional anisotropy; CRPS, complex regional pain syndrome; MNI, Montreal Neurological Institute.

Figure 3. Clusters of Reduced AD Values in CRPS Patients Compared to Healthy Controls



The significant clusters of reduced AD values in CRPS patients compared to healthy controls after adjusting for age and sex are presented (cluster-forming threshold $t > 2.9$, $p < 0.005$, cluster size threshold $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons). Green represents mean FA skeleton of all participants and blue represents regions with reduced AD in CRPS patients. All coordinates are in MNI space.

Abbreviations: AD, axial diffusivity; CRPS, complex regional pain syndrome; MNI, Montreal Neurological Institute.

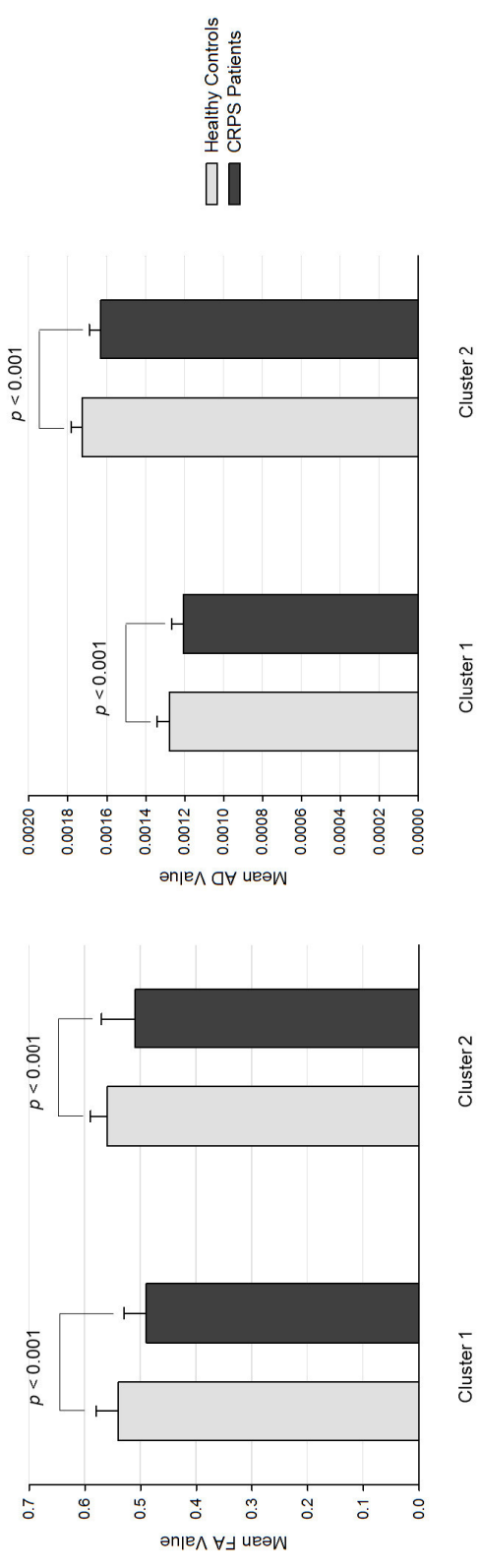
Table 4. Detailed Cluster Information of Reduced FA and AD Values in CRPS Patients Compared to Healthy Controls

Cluster	Corresponding cortical area	White matter tract	Number of voxels in the cluster	Maximum <i>t</i> value	MNI atlas coordinates (location of maximum <i>t</i> -value)		
					X	Y	Z
FA							
Cluster 1	L Posterior frontal lobe	L Corticospinal tract	170	4.69	-25	-21	35
	L Anterior parietal lobe						
Cluster 2	R Ventromedial PFC	R Forceps minor	152	4.79	11	33	-15
		R Anterior thalamic radiation					
		R Inferior fronto-occipital fasciculus					
		R Uncinate fasciculus					
AD							
Cluster 1	R Parietal lobe	R Corticospinal tract	210	4.86	23	-22	39
Cluster 2	L Anterior cingulate cortex	L Forceps minor L Cingulum	113	5.58	0	30	2

The general linear model was used to define the significant clusters of reduced FA and AD values between the groups, adjusting for age and sex. Cluster sizes were determined at a threshold of $t > 2.9$ ($df = 66$, $p < 0.005$, corrected for multiple comparisons). The peak within a cluster was defined as the voxel with the highest t value.

Abbreviations: CRPS, complex regional pain syndrome; MNI, Montreal Neurological Institute; FA, fractional anisotropy; AD, axial diffusivity; PFC, prefrontal cortex; L, left; R, right.

Figure 4. Group Differences of Mean FA and AD values in Significant Clusters



Mean FA and AD values were extracted from each significant cluster and compared between the groups using ANCOVA, adjusting for age and sex. Box indicates average value and whisker indicates standard deviation.

Abbreviations: CRPS, complex regional pain syndrome; FA, fractional anisotropy; AD, axial diffusivity; ANCOVA, analysis of covariance.

3. 대뇌 백질 변이와 임상 척도와의 상관관계

복합부위통증증후군 환자군 내에서 환자군과 정상 대조군 간의 FA 값의 차이가 발견된 2 개의 군집에서 추출한 각각의 평균 FA 값과 유병 기간, 현재 느끼는 통증의 정도, 통증 관련 파국화 사고 등 임상 척도 점수와의 상관관계를 분석한 결과, 좌측 피질척수로의 평균 FA 값과 통증파국화척도의 무력감($r = -0.45, p = 0.04$), 확대($r = -0.61, p = 0.004$), 반추($r = -0.44, p = 0.045$), 총점($r = -0.52, p = 0.02$) 간의 유의한 음의 상관관계가 있었고, 우측 복내측전전두피질 주위 신경섬유다발의 평균 FA 값의 경우에도 통증파국화척도의 반추($r = -0.54, p = 0.01$) 요인 사이에 유의한 음의 상관관계가 확인되었다.

또한, 집단 간의 AD 값의 차이를 보인 2 군집에서 추출한 각각의 평균 AD 값과 임상 척도 점수와의 상관관계 분석 결과, 우측 피질척수로에서의 평균 AD 값과 현재 느끼는 통증의 정도($r = -0.60, p = 0.004$) 및 통증파국화척도의 무력감($r = -0.46, p = 0.04$), 확대($r = -0.51, p = 0.02$), 총점($r = -0.49, p = 0.02$)에서 음의 상관관계가 발견되었고, 좌측 전대상피질 주위 신경섬유다발에서의 평균 AD 값과 통증파국화척도의 확대($r = 0.53, p = 0.01$) 요인 사이에 양의 상관관계가 나타났다. 집단 간의 유의한 군집 차이와 각 임상 변인에 대한 피어슨 상관관계 분석 결과는 Table 5 에 요약하였다.

Table 5. Correlations between Mean FA and AD Values in Significant Clusters and Pain-Related Clinical Measures

Cluster	Stats	CRPS duration	Pain (VAS)	SF-MPQ	PCS - Helplessness	PCS - Magnification	PCS - Rumination	PCS - Total
FA								
Cluster 1	<i>r</i>	0.13	-0.30	-0.11	-0.45	-0.61	-0.44	-0.52
	<i>p</i>	0.56	0.19	0.64	0.04*	0.004**	0.045*	0.02*
Cluster 2	<i>r</i>	-0.08	-0.30	-0.04	-0.31	-0.54	-0.38	-0.41
	<i>p</i>	0.73	0.19	0.85	0.17	0.01*	0.09	0.07
AD								
Cluster 1	<i>r</i>	0.25	-0.60	-0.20	-0.46	-0.51	-0.39	-0.49
	<i>p</i>	0.28	0.004**	0.39	0.04*	0.02*	0.08	0.02*
Cluster 2	<i>r</i>	-0.20	0.10	-0.03	0.34	0.53	0.30	0.40
	<i>p</i>	0.38	0.67	0.90	0.13	0.01*	0.19	0.07

58

Pearson correlation coefficient was calculated between mean FA and AD values obtained from each significant cluster and pain-related clinical measures. Asterisk indicates statistical significance of $p < 0.05$ and double asterisk indicates statistical significance of $p < 0.01$.

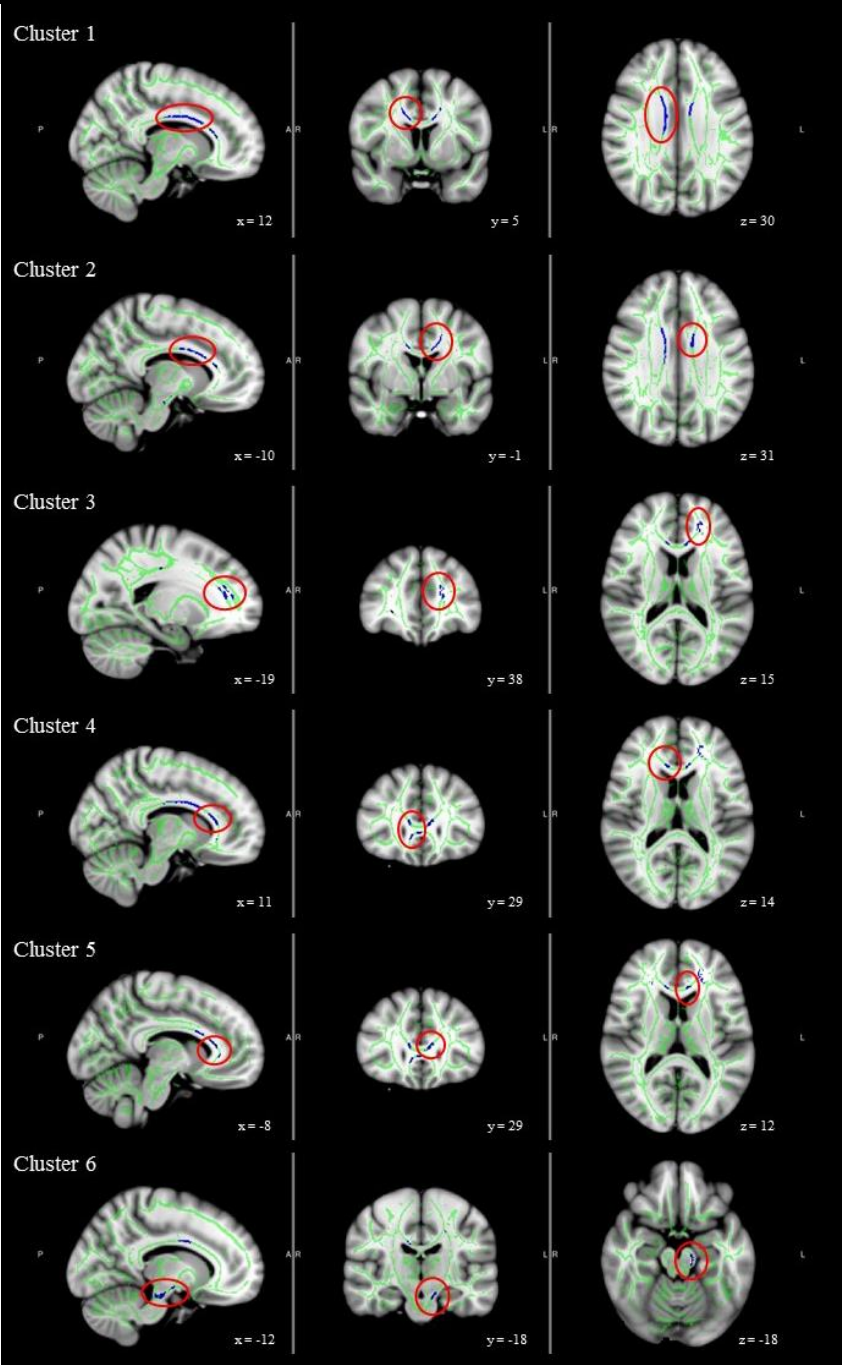
Abbreviations: CRPS, complex regional pain syndrome; VAS, visual analog scale; SF-MPQ, short form McGill pain questionnaire; PCS, pain catastrophizing scale; FA, fractional anisotropy; AD, axial diffusivity.

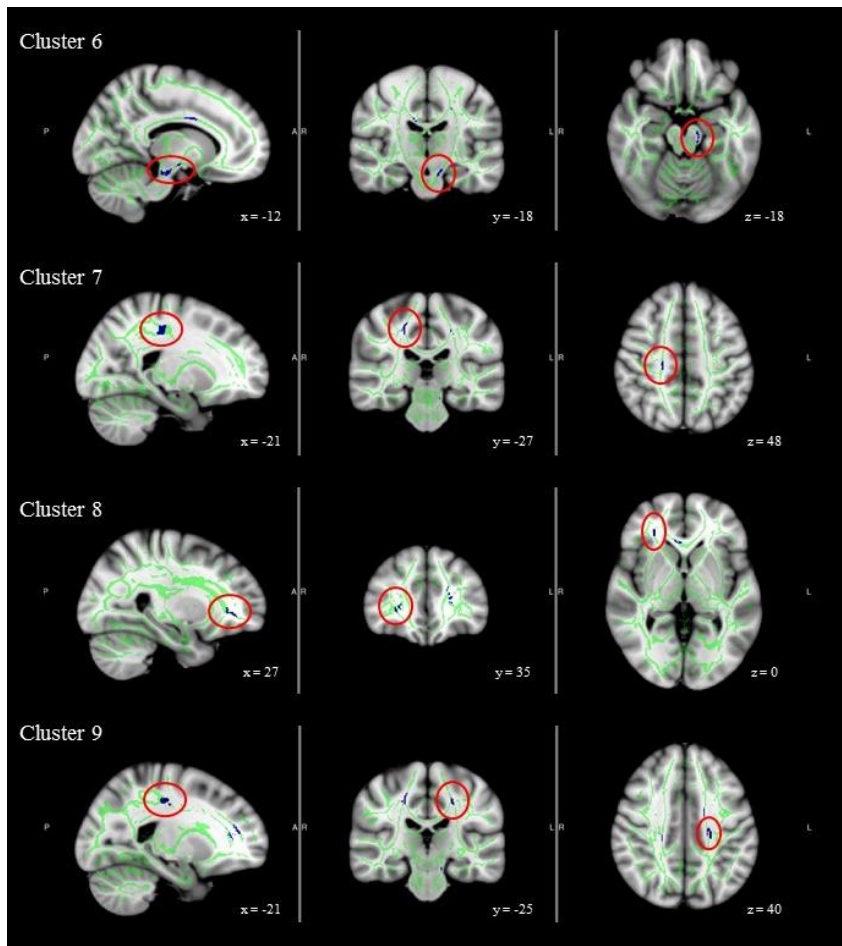
4. 좌측, 우측 발병위치 추가 분석

본 연구는 우측 및 좌측 발병위치를 보인 CRPS 환자가 모두 참여했기 때문에, 대뇌의 통증 처리 이상이 발병위치의 동측(ipsilateral)에서 나타나는지 또는 반대측(contralateral)에서 나타나는지에 대한 해석에 어려움이 있다. 따라서, 발병위치가 우측인 환자군과 좌측인 환자군을 나눠서 추가 분석을 진행하였다. 우측 발병위치 환자군과 정상 대조군 사이에 연령(t -test, $p = 0.66$) 및 성별(chi-square test, $p = 0.68$)과 좌측 발병위치 환자군과 정상 대조군 사이에 연령(t -test, $p = 0.35$) 및 성별(chi-square test, $p = 0.29$)의 차이가 없었다. 또한, 우측 발병위치 환자군과 좌측 발병위치 환자군 사이에 연령(t -test, $p = 0.28$), 성별(chi-square test, $p = 0.25$), 질병 기간(t -test, $p = 0.50$), 통증 정도(t -test, $p = 0.66$)의 차이도 없었다.

각각의 우측과 좌측 발병위치 환자군과 정상 대조군을 나이와 성별을 보정한 후 비교한 결과, 발병위치가 우측인 환자군과 정상 대조군 간의 유의한 차이가 발견되지 않았으며 발병위치가 좌측인 환자군에서는 정상 대조군에 비해 9 개의 군집에서 FA 값 감소가 발견되었고 FA 값 증가가 발견된 부위는 없었다. 좌측 발병위치 환자군에서 변이가 관찰된 백질 신경섬유다발은 양측 뇌들보 몸통(body), 양측 뇌들보 무릎, 좌측 작은집게, 양측 피질척수로, 우측 아래뒤통수이마다발을 포함한다 (Figure 5, Table 6).

Figure 5. Clusters of Reduced FA Values in CRPS Patients with Left Affected Side to Healthy Controls





The significant clusters of reduced FA values in CRPS patients with left affected side compared to healthy controls after adjusting for age and sex are presented (cluster-forming threshold $t > 2.93$, $p < 0.005$, cluster size threshold $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons). Green represents mean FA skeleton of all participants and blue represents regions with reduced FA in CRPS patients. All coordinates are in MNI space.

Abbreviations: FA, fractional anisotropy; CRPS, complex regional pain syndrome; MNI, Montreal Neurological Institute.

Table 6. Detailed Cluster Information of Reduced FA Values in CRPS Patients with Left Affected Side to Healthy Controls

Cluster	Corresponding cortical area	White matter tract	Number of voxels in the cluster	Maximum <i>t</i> value	MNI atlas coordinates (location of maximum <i>t</i> -value)		
					X	Y	Z
Cluster 1	Cingulate cortex	R Body of corpus callosum	389	5.59	9	12	23
Cluster 2	Cingulate cortex	L Body of corpus callosum	344	4.91	-6	14	21
		L Forceps minor					
		L Anterior thalamic radiation					
Cluster 3	L Prefrontal cortex	L Cingulum					
		L Inferior fronto-occipital fasciculus	226	5.93	-22	34	8
		L Uncinate fasciculus					
Cluster 4	R Anterior cingulate cortex	R Forceps minor (R Genu of corpus callosum)	184	5.41	11	29	-4
Cluster 5	L Anterior cingulate cortex	L Forceps minor (L Genu of corpus callosum)	129	4.54	-7	31	1
Cluster 6	L Midbrain	L Corticospinal tract - Midbrain level	102	4.21	-9	-18	-22
Cluster 7	R Posterior frontal lobe	R Corticospinal tract - Cortex level	102	4.39	23	-25	39
	R Anterior parietal lobe						
Cluster 8	R Prefrontal cortex	R Inferior fronto-occipital fasciculus					
		R Anterior thalamic radiation	98	3.81	25	40	-4
		R Uncinate fasciculus					
Cluster 9	L Posterior frontal lobe	L Corticospinal tract - Cortex level	96	4.55	-19	-22	38
	L Anterior parietal lobe						

The general linear model was used to define the significant clusters of reduced FA values between the groups, adjusting for age and sex. Cluster sizes were determined at a threshold of $t > 2.93$ ($df = 53$, $p < 0.005$, corrected for multiple comparisons). The peak within a cluster was defined as the voxel with the highest t value.

Abbreviations: CRPS, complex regional pain syndrome; MNI, Montreal Neurological Institute; FA, fractional anisotropy; L, left; R, right.

고찰

1. 본 연구 결과 요약

본 연구에서는 복합부위통증증후군 환자에서 대뇌 백질의 구조적 변이를 규명하기 위해 뇌영상 연구를 수행하였다. 확산텐서영상을 TBSS 기법으로 분석한 결과, 복합부위통증증후군 환자에서 정상 대조군에 비해 좌측 피질척수로와 우측 복내측전전두피질 주위의 신경섬유다발에서 FA 값이 감소하였다. 또한, 복합부위통증증후군 환자에서 우측 피질척수로와 좌측 전대상피질 주위의 신경섬유다발에서 AD 값이 감소하였다. 두 집단 간의 MD 값과 RD 값의 차이가 관찰된 부위는 없었다.

백질의 미세구조 변화와 통증 임상척도 점수와의 관련성을 분석하였을 때, 좌측 피질척수로에서의 FA 값과 통증과국화척도의 무력감, 확대, 반추, 총점과 유의한 음의 상관관계가 있었고, 복내측전전두피질 주위의 신경섬유다발에서의 FA 값과 통증과국화척도의 확대 요인 사이에서 음의 상관관계가 관찰되었다. 또한, 우측 피질척수로에서의 AD 값은 통증의 정도, 통증과국화척도의 무력감, 확대, 총점과 음의 상관관계가 있었고, 좌측 전대상피질 주위의 신경섬유다발에서의 AD 값은

통증과국화척도의 확대 요인과 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다.

또한, 환자군을 발병위치를 좌우 기준으로 나눠서 추가 분석한 결과, 발병위치가 우측인 환자군과 정상 대조군 간의 유의한 차이가 없었으며 발병위치가 좌측인 환자군에서는 정상 대조군에 비해 양측 뇌들보 몸통과 무릎, 좌측 작은집게, 양측 피질척수로, 우측 아래뒤통수이마다발에서 FA 값 감소가 발견되었다.

2. 본 연구 결과 고찰

2.1 피질척수로의 백질 미세구조 변화

복합부위통증증후군 환자군에서 정상 대조군에 비해 FA 값이 감소된 가장 큰 부위는 피질척수로였다. 피질척수로는 추체로(pyramidal tract)라고도 불리며 대뇌피질과 척수를 연결하고, 약 백만 개의 축삭으로 구성되어있으며 이 중 약 40%는 운동피질에서부터 기원된다 (Amaral, 2012). 피질척수로는 운동피질 외에도 체성감각피질과 전운동피질(premotor cortex)에서 모이는 축삭들로 이루어졌다 (Kolb and Whishaw, 2009). 피질척수로에서 운동피질과 전운동피질에서 기원하는 부분은 뇌간(brainstem)과 척수의 사이신경세포(interneurons)와 운동 신경세포(motor neurons)로 내려가고 직접적으로 움직임 조절하며, 체성감각피질에서부터 오는 부분은 상행감각신경로(ascending sensory tracts)의 후섬유단핵(dorsal column nuclei)에서 중지하고 대뇌피질로 가는 감각 신호를 조절한다 (Kolb *et al*, 2009). 따라서, 피질척수로는 움직임 조절뿐만 아니라 신체에서 오는 감각 정보를 매개하기도 한다. 즉, 복합부위통증증후군 환자의 피질척수로에서 FA 값 감소는 피질척수로의 손상으로 인해 감각 정보와 운동 정보를 전달하고 조절하는 기능의 저하와 관련된 것으로 추측해 볼 수 있으며,

피질척수로가 복합부위통증증후군 병태생리학적 기전에 관여하고 있다는 점을 시사한다.

본 연구에서는 상관관계 분석을 통해 피질척수로의 구조적 변이와 통증 관련 파국적 사고와 연관성이 있음을 밝혔다. 구체적으로, 통증파국화척도의 무력감, 확대 사고, 반추적 사고가 강할수록 피질척수로의 백질 통합성이 감소하는 관계가 관찰되었다. 이는 피질척수로가 운동 기능 외에 감정도 관여한다는 선행 연구와 일관된다 (Baumgartner *et al*, 2007; Coombes *et al*, 2009; Schutter *et al*, 2008). 특히, 유쾌하거나 중립적인 자극에 비해 불쾌하거나 공포스러운 자극에 노출되었을 때 반응이 더 빠르다는 연구 결과를 통해 감정의 각성 상태 또는 긍정과 부정의 정도에 따라 피질척수로의 흥분성이 변화한다고 보고되었다 (Coombes *et al*, 2009; Schutter *et al*, 2008). 또한, 피질척수로가 주로 기원하는 운동 피질에 투사하는 보완운동영역(supplementary motor area)은 정동적 및 감정적 처리를 한다고 알려진 대상피질과의 밀접한 연결이 있는 것으로 알려져 있다 (Morecraft and Van Hoesen, 1998). 따라서, 피질척수로의 구조적 손상은 통증 관련 파국적 사고 조절 및 억제의 어려움에 기여하였을 가능성을 제시한다.

복합부위통증증후군 환자에서 피질척수로의 구조적 이상을 보고한 연구는 본 연구가 최초이다. 복합부위통증증후군 환자 대상의 선행 연구 중에 확산텐서영상을 이용하여 백질 구조를

관찰한 연구는 매우 드물고, 그 중 한 연구에서는 전대상피질 근처의 띠다발-뇌들보 섬유다발에서 FA 값의 감소를 보고하였고 또 다른 연구에서는 백질의 구조적 변화가 없다고 보고하여 본 연구 결과와는 상이하였다 (Geha *et al*, 2008; van Velzen *et al*, 2016).

확산텐서영상을 이용하지 않았지만 T1 강조영상과 전통적인 복셀기반 형태분석 기법을 적용하여 복합부위통증증후군 환자의 백질을 분석한 연구에서는 속섬유막(internal capsule)에서 백질 밀도(density) 감소를 보고한바 있는데, 이는 피질척수로가 속섬유막을 거쳐서 척수로 하행하기 때문에 본 연구 결과와도 관련이 있는 것으로 보인다 (Pleger *et al*, 2014). 또한, 만성요통 환자에서 피질척수로의 흥분성에 이상이 있다는 결과도 피질척수로가 만성 통증에 관여함을 시사한다 (Strutton *et al*, 2005).

한편, 본 연구에서 백질 부위를 파악하기 위해 일차적으로 참고한 JHU white-matter tractography atlas 는 확률(probability) 기반이고 각 반구에 10 개의 구조로만 구성되어 있기 때문에 첫 번째 군집의 위치를 피질척수로로 한정 짓기는 어렵다. 실제로 이 군집은 후측 전두엽과 전측 두정엽 사이에 위치하여 체성감각피질 주위에 있는 백질 부위로 볼 수도 있다. 따라서, 이 부위의 손상은 앞서 언급한 피질척수로의 역할뿐만 아니라 체성감각피질의 통증 처리 기능 중 특히 감각 이상 등의 복합부위통증증후군 증상과 관련이 있을

것으로 추측된다 (Gingold *et al*, 1991; Ingvar, 1999; Kenshalo *et al*, 1980; Schnitzler *et al*, 2000).

FA 의 감소는 부종, 뇌척수액, 탈수초(demyelination)로 인한 수초와 유수축삭의 감소, 축삭 구조의 변화, 신경섬유 내의 축삭 간격 변화 등의 다양한 이유로 인해 초래될 수 있다 (Versace *et al*, 2008). 이렇게 다양한 이유로 FA 감소가 발생할 수 있기에, 백질 구조 변화의 세부적인 내용을 이해하기 위해서는 MD, AD, RD 등의 보완적인 정보가 필요하다. 이에 따라 추가 분석을 수행한 결과, 본 연구에서는 백질 구조 변이가 발견된 피질척수로에서 MD 값은 차이가 없었으며 AD 값은 감소하였고 RD 값은 증가하였다고 밝혀졌다. 서론에서 기술한 바와 같이, AD 는 신경섬유의 주 확산 방향 정도를, RD 는 신경섬유의 주 확산 방향의 수직되는 방향 정도를 정량화한 지표이고, 각각 축삭의 손상과 수초화 상태를 반영하는 것으로 알려졌다 (Bennett *et al*, 2010; Song *et al*, 2003; Song *et al*, 2002). 따라서, 본 연구에서 보인 AD 값 감소와 RD 값 증가 패턴은 피질척수로의 구조적 변이 기전에 축삭 또는 수초 중 어느 한 요소의 이상이 아닌 두 요소가 모두 관여했음을 유추해 볼 수 있다. 또한, 본 연구 결과와 같은 부위는 아니지만 Geha 등의 연구에서도 FA 값이 감소하였다고 보고한 띠다발-뇌들보 섬유다발에서 AD 값 감소와 RD 값 증가의 패턴을 보였는데, 이러한 패턴은 축삭과 수초 변성(degeneration) 모두 복합부위통증증후군

백질 손상의 근본적 기전에 관여한다는 것을 추측해볼 수 있다
(Geha *et al*, 2008).

2.2 복내측전전두피질 주위 신경섬유다발의 백질 미세구조 변화

복합부위통증증후군 환자에서 정상 대조군에 비해 FA 값 감소를 보인 두 번째 부위는 복내측전전두피질 주위의 작은집게, 앞시상부챗살, 아래뒤통수이마다발, 갈고리다발을 포함하는 신경섬유다발이었다. 이 부위에서의 백질 미세구조 변화 역시 본 연구에서의 보고가 최초이다.

두 집단간의 차이를 보인 신경섬유의 해부학적 연결성을 보면, 작은집게는 뇌돌보 무릎의 횡팽창(lateral expansion)한 섬유로 구성되어 있고 중전두회(medial frontal gyrus)와 상전두회(superior frontal gyrus) 일부를 포함하는 배외측전전두피질을 연결한다 (Gobbi *et al*, 2014). 앞시상부챗살은 시상의 전핵(anterior nucleus) 및 등쪽내측핵(dorsomedial nucleus)을 전전두피질과 연결해주고, 내측두 부위(temporo-mesial region)와도 연결성이 있는 것으로 알려졌다 (Coenen *et al*, 2012). 아래뒤통수이마다발은 전두엽(frontal lobe)을 후두엽(occipital lobe), 측두-기저 영역(temporo-basal area), 상측두정엽(superior parietal lobe)과 연결하는 긴 연합섬유이며, 측두엽(temporal lobe)에서 갈고리다발과 함께 맨바깥섬유막과 바깥섬유막(extreme and external capsules)으로 이어진다고 알려졌다 (Kier *et al*, 2004; Martino *et al*, 2010). 갈고리다발은 앞측 측두엽(temporal lobe)과 안와전두피질을 연결하며, 변연계의 일부로 알려져 있고 편도체와 해마(hippocampus) 외측의 측두엽,

맨바깥섬유막과 바깥섬유막, 뇌섬엽, 후측 안와이랑(*posterior orbital gyrus*)으로 연결된다 (Kier *et al*, 2004). 종합해보면, 본 연구에서 백질의 구조적 변이를 발견한 신경섬유는 전두엽과 다수의 영역과의 연결성을 보이고, 특히 전전두피질과 변연계 사이를 연결한다는 점이 특징적이다.

한편, 복내측전전두피질은 감정 조절 및 억제, 소거된 공포기억 소환, 의사결정 등에 관여한다고 알려졌고, 기분장애 또는 불안장애 환자에서 복내측전전두피질의 기능 이상이 많이 보고되었다 (Bechara *et al*, 1999; Etkin *et al*, 2011; Milad *et al*, 2007; Ochsner and Gross, 2005; Quirk *et al*, 2000). 복내측전전두피질은 시상하부와 수도관주위회색질로 투사하여 감정과 관련된 내장-자율신경계 활동을 매개하고, 복측 선조체(*ventral striatum*)로 투사하여 보상 및 동기의 가치를 평가한다. 복내측전전두피질은 특히 편도체와 밀접한 연결성이 있으며, 공포와 위협을 감지하는 편도체의 활동을 매개하여 감정을 조절하고 억제한다고 밝혀졌다 (Koenigs and Grafman, 2009; Motzkin *et al*, 2015; Urry *et al*, 2006).

이와 더불어, 복내측전전두피질은 전대상피질과 함께 감정적 가치를 부호화 하고 부정적인 경험을 재평가 및 억제에 관여하는 것으로 알려졌다 (Etkin *et al*, 2011; Goldin *et al*, 2008; Roy *et al*, 2012; Winecoff *et al*, 2013). 복내측전전두피질은 특히 통증에도 관여하는 것으로 알려졌는데, 기존의 복합부위통증증후군 환자 대상의 구조적

뇌영상 연구에서 복내측전전두피질의 용적 및 피질 두께 감소가 보고된 바 있다 (Geha *et al*, 2008; Lee *et al*, 2015). 따라서, 본 연구에서 발견된 신경섬유다발의 구조적 변이가 복내측전전두피질 주변에 위치한다는 점과 관여하는 각각의 신경섬유다발의 해부학적 연결성을 고려했을 때, 이 부위의 손상은 통증 관련 감정의 처리 과정에서 조절 및 억제 실패, 부정적인 경험 재평가의 어려움, 소거된 공포기억의 소환 부재 등에 영향을 미치고 복합부위통증증후군 병태생리에 관여한다는 근거를 제시한다.

특히, 본 연구에서 복내측전전두피질 주위 신경섬유다발과 통증관련 확대사고와 연관성을 밝힌 상관관계 결과가 이러한 가설을 뒷받침한다. 구체적으로, 통증과국화척도의 확대사고 요인은 통증이 심해질까 봐 두려움, 다른 고통스러운 상황들이 계속 생각남, 무언가 심각한 일이 일어날까 염려됨 등의 문항을 포함하는데, 이는 부정적이고 두려움의 감정을 억제하지 못하고 이전의 공포 기억이 지속적으로 생각나는 현상을 의미한다. 즉, 복내측전전두피질 주위 신경섬유의 손상은 특히 복합부위통증증후군 환자의 통증 관련 감정 조절 및 억제의 어려움에 관여한다고 추측해볼 수 있다. 또한, 추가분석을 통해서 복내측전전두피질 주위 신경섬유에서 AD 값은 감소하였고 RD 값은 증가하였음을 발견하였는데, 이는 백질 구조적 변이가 축삭의

손상과 탈수초화 등의 원인으로 인해 발생되었다고 유추해볼 수 있다.

2.3 DTI 확산성 모수 결과의 이해

복합부위통증증후군 환자 대상의 백질 구조 선행 연구에서 FA 값의 변이가 발견된 부위에 국소적으로 AD와 RD를 분석한 사례는 있었지만 (Geha *et al*, 2008), 대뇌 전체에서 확산성 모수를 적용하여 포괄적으로 백질 구조를 분석한 연구는 없었다. 본 연구에서는 최초로 대뇌 전체에서 비등방성 모수인 FA 외에도 확산성 모수인 MD, AD, RD를 복셀 기반 분석을 통해 집단 간 비교를 하였고, 그 결과 복합부위통증증후군 환자군에서 정상 대조군에 비해 우측 피질척수로와 좌측 전대상피질 주변의 좌측 작은집계와 좌측 띠다발을 포함하는 신경섬유 부위에서 AD 값의 감소를 밝혔고, MD 값과 RD 값은 차이가 발견된 부위가 없음을 보고하였다.

복합부위통증증후군 환자에서 피질척수로의 AD 값 감소 결과는 피질척수로에서 축삭의 손상으로 인한 주 확산 방향성의 변이를 반영한다. 피질척수로의 운동 기능 및 감각 정보 조절 기능을 고려할 때, 피질척수로가 복합부위통증증후군 환자의 운동 기능과 감각 정보 조절 기능 이상에 중요한 역할을 할 가능성을 시사한다 (Kolb *et al*, 2009). 특히, 본 연구에서는 상관관계 분석을 통해 AD 값이 감소된 피질척수로 부위와 통증의 정도와의 연관성이 확인되었다. 환자가 보고한 통증의 정도가 심할수록 피질척수로 부위의 주 확산 방향성이 감소하는 관계를 보였는데 이는

피질척수로가 통증 정보를 전달 및 조절하고 복합부위통증증후군 병태생리에 관여한다는 가설을 지지한다. 또한, 통증의 정도 외에도 피질척수로와 파국적 사고와 연관성이 나타났고, 무력감 및 확대사고가 강할수록 주 확산 방향성이 감소하는 패턴이 관찰되었다.

복합부위통증증후군 환자의 전대상피질 주위 작은집계와 띠다발을 포함하는 신경섬유 부위에서도 축삭 손상으로 유추되는 주 확산 방향성의 변이가 발견되었다. 전대상피질은 통증 처리와 밀접한 관계가 있다고 밝혀진 부위로서 특히 통증의 정동적 평가에 관여한다고 알려져 있다 (Peyron *et al*, 2000; Schnitzler *et al*, 2000). 작은집계는 전전두엽의 좌우를 연결하고, 띠다발은 대상피질과 뇌후각내피질(entorhinal cortex)를 이어주며 특히 변연계 구조와 연결이 된다 (Gobbi *et al*, 2014; Hagler *et al*, 2009; Lochner *et al*, 2012). 또한, 이 부위는 이차적 아틀라스를 참고하였을 때 뇌들보 무릎으로 구분되었는데, 뇌들보는 대뇌의 좌우 반구를 연결하는 대표적인 교차섬유로써 뇌들보 무릎 부위는 전전두피질의 다양한 부위를 이어주며 통증 조절을 포함한 다양한 감각 매개에 관여하는 것으로 알려져 있다 (Horton *et al*, 2004). 정리해보면, 본 연구에서 보고한 이 부위는 전전두피질 및 변연계와 연결성이 있고 통증 처리에 중요한 역할을 한다는 것을 알 수 있다. 특히, 상관관계 분석을 통해서 뇌들보 무릎과 통증관련 확대사고와의 연관성을 확인하였는데,

확대사고가 강할수록 뇌돌보 무릎의 주 확산 방향성이 증가하는 상관관계가 관찰되었다. 이는 뇌돌보 무릎에서 관찰된 축삭 변성이 파국적 확대사고와 연관이 있음을 시사한다.

본 연구의 복합부위통증증후군 환자에서 보고한 MD, RD 변이 부재를 동반한 FA, AD 감소 패턴은 축삭 부기(*swelling*), 축삭 분열(*fragmentation*), 세포 내에 세포 소기관 축적(*organelle accumulation*)으로 인해 급성 축삭 손상을 입은 동물 및 사람 연구에서 보고된바 있다 (Concha *et al*, 2006; Song *et al*, 2003; Sun *et al*, 2006). 이러한 급성 축삭 기능 장애는 허혈성 병변(*ischemic lesion*)이 원인이 될 수 있고, 신경교세포 증가 등의 요인으로 인해 세포막(*cellular membrane*) 밀도가 증가되어 확산에 제한이 생겨서 초래될 수도 있다 (Beaulieu, 2002). 따라서, 본 연구에서 발견된 패턴은 복합부위통증증후군 백질의 구조적 변화에 있어 수초화 변성 등의 이유보다는 축삭 관련 변이가 기전에 기여하는 부분이 더 클 가능성을 조심스럽게 유추해 볼 수 있다. 그러나 확산텐서영상 모수들의 해석은 직관적이거나 간단하지 않고, 모수들의 변이를 일으키는 신경생물학적 기전도 굉장히 복잡하고 아직 밝혀지지 않은 부분이 많기 때문에 지나치게 단순화한 해석은 자제해야 한다.

2.4 좌측, 우측 발병위치 결과의 이해

본 연구에서는 발병위치가 좌측인 환자에서만 백질의 미세구조 변이가 발견되었고, 관찰된 변이는 양측성(bilateral)으로 나타났다. 또한, 좌측, 우측 발병위치 환자를 모두 포함한 환자군과 정상 대조군을 비교한 결과 보다 더 광범위한 부위에서 백질 손상이 나타났다. 복합부위통증증후군 환자에서 보고된 대뇌의 구조적 이상에 있어 우세한 측면이 있다고 알려진 바가 없고 복합부위통증증후군 편측성(laterality)에 관련하여 참고할 만한 연구가 많지 않아 추후 연구를 통해 규명되어야 한다. 또한, 본 연구에서는 추가 분석을 위해 환자군이 두 집단으로 분산되었기 때문에 각 집단의 표본수가 작아짐으로써 통계적 검정력을 낮추었을 수도 있음으로 결과 해석에 유의해야 한다.

한편, 발병위치가 좌측인 환자에서의 백질 손상은 대뇌 양쪽에 나타났는데, 이는 만성 통증의 기전이 통증의 중앙 처리(central processing) 이상에서 기인한다는 가설을 뒷받침 한다 (Phillips and Clauw, 2011; Roussel *et al*, 2013). 기존 연구에서는 대부분의 체성 감각이 반대편으로 교차해서 대뇌에 전달되기 때문에 대뇌에서의 변이는 자극 또는 손상의 반대측에서 우세성이 강할 것이라고 인식되었지만, 실제로 복합부위통증증후군 환자의 대뇌에서는 통증 자극의 동측, 반대측, 양측에서 모두 기능적 및

구조적 이상이 보고되었다 (Juottonen *et al*, 2002; Maihofner *et al*, 2005; Maihofner *et al*, 2006; Maihofner *et al*, 2003).

3. 본 연구의 장점 및 의의

본 연구가 지니는 기존 연구들과의 차별성 및 의의는 다음과 같다. 본 연구에서는 복합부위통증증후군 환자의 피질척수로와 복내측전전두피질 주위 신경섬유다발에서 백질 손상을 최초로 보고하였을 뿐만 아니라, 이와 같은 백질의 미세구조 변이와 통증 관련 파국적 사고 사이의 연관 관계를 규명하였다. 본 연구는 백질 손상이 발견된 국소적인 부위에서 추가적으로 확산성 모수들을 분석하여 백질의 미세구조 변이가 축삭 손상 및 수초의 변성 등의 요인에서 기인되었을 가능성을 시사했다. 이뿐만 아니라, 복합부위통증증후군 환자에서는 최초로 뇌 전체에서 확산성 모수들을 비교 분석하였으며, 그 결과 AD는 감소하고 MD, RD는 차이가 없는 패턴을 밝혔다. 이를 통해, 복합부위통증증후군 병태생리적 기전에 피질척수로와 전대상피질 주위 신경섬유의 주 확산 방향 변이가 관여한다는 근거를 제시하였고, 이러한 변이가 통증 정도 및 파국적 사고와 연관성이 있다는 점을 발견했다는 데에도 의의가 있다.

또한, 본 연구에서 이용한 TBSS 분석 기법은 뇌 전체의 백질을 복셀 단위로 분석 가능하게 해주는 기법으로 관심영역을 사전에 지정해주지 않아도 되어 편향(bias)이 개입되지 않을 뿐만 아니라, 백질을 이루는 신경섬유의 중심 기준으로 골격화하는 과정을 통해 기존 분석 방법의 다수 대상자 간의 백질 정합의

제한점을 보완해주고, 평편화를 수행하지 않아 임의적인 평편화 기준의 문제가 적용되지 않는다는 장점이 있다 (Smith *et al*, 2006).

또한, 본 연구는 통계 분석에서 나이와 성별을 통제하여 통증 외에 뇌영상 결과에 영향을 줄 수 있는 요소들을 배제하였고, 임상 척도 중 통증과국화척도를 포함하여 통증 관련 과국화 사고 평가에 대한 타당성을 확보하였다.

4. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향

본 연구는 몇 가지 한계점을 갖는다. 먼저, 본 연구는 단면연구이기 때문에 복합부위통증증후군과 백질 구조적 변이의 시간적인 선후관계나 인과관계를 명확히 밝히는 데는 한계가 있다 (Newman *et al*, 2006). 복합부위통증증후군 환자 치료 전후로 수행한 자기공명영상 연구에서 치료 전에 나타났던 구조적, 기능적 이상이 치료 후에 어느 정도 회복되거나 정상적으로 돌아오는 선행 연구 결과에 의하면 백질 구조적 변이가 복합부위통증증후군 이후에 오는 선후관계의 가설에 근거를 제시한다 (Becerra *et al*, 2009; Erpelding *et al*, 2016; Gustin *et al*, 2010). 또한, 나이와 성별 통제 및 통증 관련 다양한 임상 척도들과의 상관관계를 수행함으로써 인과관계 규명의 제한점을 보완하려고 하였다.

본 연구 분석 기법으로 이용된 TBSS 기법은 기존 분석 기법의 문제점을 개선하고 많은 장점이 있지만, 아직 신경섬유가 교차되는 부위, 작은 신경섬유, 머리 움직임이 있는 데이터 등을 분석하는 데에 있어 한계점을 보인다 (Smith *et al*, 2006). 이 외에도 분석 과정이 간편하고 자동적으로 진행되는 부분이 많기 때문에 중간 과정을 확인하거나 오류를 발견하기 어렵다는 점과 특히 전처리를 마친 최종 결과물에서 정합의 오류를 발견하기 불가하다는 점이 한계점으로 거론되었다 (Bach *et al*, 2014; Jones and Cercignani, 2010).

또한, 본 연구의 환자군은 임상적 특성에 특별한 제한이 없이 모집되었는데, 질병 기간, 발병 부위 위치 등의 특성에 기준을 정하고 통일하면 변수의 다양성이 통제되고 연구 결과 해석과 일반화에 있어 대표성이 향상될 수 있다. 복합부위통증증후군을 포함한 만성통증 질환 환자에서 인지기능 손상이 발견되었는데, 본 연구에서는 인지기능을 측정하지 않았기에 추후 연구에서는 복합부위통증증후군 환자의 뇌 구조적 변이와 인지기능의 관계를 규명하는 연구가 필요하다 (Apkarian *et al*, 2004; Lee *et al*, 2015; Libon *et al*, 2010).

마지막으로, 본 연구는 중추신경계의 대뇌 수준에서만만의 변화를 탐색하였지만 만성 통증에서의 신경가소성 변화는 척수 레벨 및 말초신경계 에서도 일어난다고 알려져 있기 때문에 신경계의 다양한 수준에서의 연구도 이루어져야 한다 (Flor *et al*, 2006; Julius and Basbaum, 2001; Marchand *et al*, 2005; Woolf *et al*, 2000). 이에 더해, 본 연구에서는 백질의 구조적 변이를 연구하였는데, 다양한 영상 기법과 분석방법을 추가하여 회질의 구조적 변이, 기능적, 생화학적 변이 등의 측면이 함께 연구된다면 복합부위통증증후군에서의 신경병태생리적 기전을 더 통합적으로 규명할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Allen G, Galer BS, Schwartz L (1999). Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 80(3): 539-544.
2. Amaral DG (2012). The functional organization of perception and movement. In: Kandel ER, Schwartz, J.H., Thomas, M.J., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J. (ed). *Principles of neural science*, 5th edition edn, p 365.
3. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 9(4): 463-484.
4. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN (2011). Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 152(3 Suppl): S49-64.
5. Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE, et al (2004). Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 108(1-2): 129-136.
6. Apkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, Szeverenyi NM (2001). Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. *Neurosci Lett* 311(3): 193-197.
7. Augustine JR (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22(3): 229-244.
8. Bach M, Laun FB, Leemans A, Tax CM, Biessels GJ, Stieltjes B, et al (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage* 100: 358-369.

9. Baleyrier C, Mauguier F (1980). The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 103(3): 525-554.
10. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV (2014). Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One* 9(9): e106133.
11. Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV (2011). Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 6(10): e26010.
12. Barad MJ, Ueno T, Younger J, Chatterjee N, Mackey S (2014). Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain. *J Pain* 15(2): 197-203.
13. Barkovich AJ, Lyon G, Evrard P (1992). Formation, maturation, and disorders of white matter. *AJNR Am J Neuroradiol* 13(2): 447-461.
14. Baron R (2006). Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2(2): 95-106.
15. Baron R, Binder A, Wasner G (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9(8): 807-819.
16. Baumgartner T, Willi M, Jancke L (2007). Modulation of corticospinal activity by strong emotions evoked by pictures and classical music: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 18(3): 261-265.
17. Beaulieu C (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 15(7-8): 435-455.

18. Becerra L, Schwartzman RJ, Kiefer RT, Rohr P, Moulton EA, Wallin D, et al (2009). CNS Measures of Pain Responses Pre- and Post-Anesthetic Ketamine in a Patient with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med*.
19. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 19(13): 5473-5481.
20. Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard DV, Howard JH, Jr. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Hum Brain Mapp* 31(3): 378-390.
21. Birklein F (2005). Complex regional pain syndrome. *J Neurol* 252(2): 131-138.
22. Bolwerk A, Seifert F, Maihofner C (2013). Altered resting-state functional connectivity in complex regional pain syndrome. *J Pain* 14(10): 1107-1115 e1108.
23. Bruehl S (2010). An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 113(3): 713-725.
24. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al (1999). External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain* 81(1-2): 147-154.
25. Bullmore E, Sporns O (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10(3): 186-198.

26. Choi YS, Lee MG, Lee HM, Lee CJ, Jo JY, Jeon SY, et al (2008). Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 150 Korean patients. *J Korean Med Sci* 23(5): 772-775.
27. Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, Urbach H, Madler B (2012). Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24(2): 223-236.
28. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 82(4): 1934-1943.
29. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, et al (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 14(7): 4095-4108.
30. Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C (2006). Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage* 32(3): 1090-1099.
31. Coombes SA, Tandonnet C, Fujiyama H, Janelle CM, Cauraugh JH, Summers JJ (2009). Emotion and motor preparation: A transcranial magnetic stimulation study of corticospinal motor tract excitability. *Cogn Affect Behav Neurosci* 9(4): 380-388.
32. Correia S, Gongvatana A (2010). Diffusion-tensor imaging and behavioral medicine. In: Cohen RA, Sweet LH (eds). *Brain imaging in behavioral*

- medicine and clinical neuroscience. Springer Science & Business Media, pp 51-54.
33. Craig A (1995). Supraspinal projections of lamina I neurons. Forebrain areas involved in pain processing Paris: John Libbey Eurotext: 13-26.
 34. Craig A (1996). Pain, temperature, and the sense of the body. Somesthesia and the Neurobiology of the Somatosensory Cortex. Springer, pp 27-39.
 35. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ (1997). Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 77(6): 3370-3380.
 36. de Mos M, De Bruijn A, Huygen F, Dieleman J, Stricker BC, Sturkenboom M (2007). The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 129(1): 12-20.
 37. Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, Shiwaku T, Kaukoranta EM, Martin RF (1989). Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res* 484(1-2): 314-324.
 38. Erpelding N, Simons L, Lebel A, Serrano P, Pielech M, Prabhu S, et al (2016). Rapid treatment-induced brain changes in pediatric CRPS. *Brain Struct Funct* 221(2): 1095-1111.
 39. Etkin A, Egner T, Kalisch R (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15(2): 85-93.
 40. Farmer MA, Baliki MN, Apkarian AV (2012). A dynamic network perspective of chronic pain. *Neurosci Lett* 520(2): 197-203.

41. Feldman HM, Yeatman JD, Lee ES, Barde LH, Gaman-Bean S (2010). Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians. *J Dev Behav Pediatr* 31(4): 346-356.
42. Fields RD (2008). White matter matters. *Sci Am* 298(3): 42-49.
43. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7(11): 873-881.
44. Forster C, Ringler R, Handwerker HO (2000). Regional brain oxygenation during phasic and tonic painful stimulation. *Prog Brain Res* 129: 303-311.
45. Freund W, Wunderlich AP, Stuber G, Mayer F, Steffen P, Mentzel M, et al (2011). The role of periaqueductal gray and cingulate cortex during suppression of pain in complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 27(9): 796-804.
46. Freund W, Wunderlich AP, Stuber G, Mayer F, Steffen P, Mentzel M, et al (2010). Different activation of opercular and posterior cingulate cortex (PCC) in patients with complex regional pain syndrome (CRPS I) compared with healthy controls during perception of electrically induced pain: a functional MRI study. *Clin J Pain* 26(4): 339-347.
47. Friedman DP, Murray EA (1986). Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *J Comp Neurol* 252(3): 348-373.
48. Galer BS, Bruehl S, Harden RN (1998). IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. International Association for the Study of Pain. *Clin J Pain* 14(1): 48-54.

49. Geertzen JH, Dijkstra PU, van Sonderen EL, Groothoff JW, ten Duis HJ, Eisma WH (1998). Relationship between impairments, disability and handicap in reflex sympathetic dystrophy patients: a long-term follow-up study. *Clin Rehabil* 12(5): 402-412.
50. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV (2008). The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 60(4): 570-581.
51. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring H, Casey BJ, et al (1994). Regional brain activity when selecting a response despite interference: An H2 (15) O PET study of the stroop and an emotional stroop. *Hum Brain Mapp* 1(3): 194-209.
52. Gieteling EW, van Rijn MA, de Jong BM, Hoogduin JM, Renken R, van Hilten JJ, et al (2008). Cerebral activation during motor imagery in complex regional pain syndrome type 1 with dystonia. *Pain* 134(3): 302-309.
53. Gingold SI, Greenspan JD, Apkarian AV (1991). Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol* 308(3): 467-490.
54. Gobbi C, Rocca MA, Pagani E, Riccitelli GC, Pravata E, Radaelli M, et al (2014). Forceps minor damage and co-occurrence of depression and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 20(12): 1633-1640.
55. Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ (2008). The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry* 63(6): 577-586.

56. Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, Sines N, Schmidt AC, Veit R, et al (2010). NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. *Pain* 151(1): 69-76.
57. Hagler DJ, Jr., Ahmadi ME, Kuperman J, Holland D, McDonald CR, Halgren E, et al (2009). Automated white-matter tractography using a probabilistic diffusion tensor atlas: Application to temporal lobe epilepsy. *Hum Brain Mapp* 30(5): 1535-1547.
58. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al (1999). Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 83(2): 211-219.
59. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al (2010). Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 150(2): 268-274.
60. Hari R, Karhu J, Hamalainen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, et al (1993). Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci* 5(6): 724-734.
61. Henry DE, Chiodo AE, Yang W (2011). Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: a review. *PM R* 3(12): 1116-1125.
62. Horton JE, Crawford HJ, Harrington G, Downs JH, 3rd (2004). Increased anterior corpus callosum size associated positively with hypnotizability and the ability to control pain. *Brain* 127(8): 1741-1747.
63. Ingvar M (1999). Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354(1387): 1347-1358.

64. Jones DK, Cercignani M (2010). Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR Biomed* 23(7): 803-820.
65. Jovicich J, Marizzoni M, Bosch B, Bartres-Faz D, Arnold J, Benninghoff J, et al (2014). Multisite longitudinal reliability of tract-based spatial statistics in diffusion tensor imaging of healthy elderly subjects. *Neuroimage* 101: 390-403.
66. Julius D, Basbaum AI (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413(6852): 203-210.
67. Juottonen K, Gockel M, Silen T, Hurri H, Hari R, Forss N (2002). Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 98(3): 315-323.
68. Kenshalo DR, Jr., Giesler GJ, Jr., Leonard RB, Willis WD (1980). Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 43(6): 1594-1614.
69. Kier EL, Staib LH, Davis LM, Bronen RA (2004). MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *Am J Neuroradiol* 25(5): 677-691.
70. Koenigs M, Grafman J (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 201(2): 239-243.
71. Kolb B, Whishaw IQ (2009). Organization of the Motor System. *Fundamentals of human neuropsychology*. Macmillan, pp 240-241.

72. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al (2001). Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging* 13(4): 534-546.
73. Lebel A, Bécerra L, Wallin D, Moulton EA, Morris S, Pendse G, et al (2008). fMRI reveals distinct CNS processing during symptomatic and recovered complex regional pain syndrome in children. *Brain* 131(Pt 7): 1854-1879.
74. Lee DH, Lee KJ, Cho KI, Noh EC, Jang JH, Kim YC, et al (2015). Brain alterations and neurocognitive dysfunction in patients with complex regional pain syndrome. *J Pain* 16(6): 580-586.
75. Lenz F, Gracely R, Zirh A, Romanoski A, Dougherty P (eds) (1997). The sensory-limbic model of pain memory: connections from thalamus to the limbic system mediate the learned component of the affective dimension of pain. *Pain Forum*. Elsevier.
76. Libon DJ, Schwartzman RJ, Eppig J, Wambach D, Brahlin E, Peterlin BL, et al (2010). Neuropsychological deficits associated with Complex Regional Pain Syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 16(3): 566-573.
77. Lochner C, Fouche JP, du Plessis S, Spottiswoode B, Seedat S, Fineberg N, et al (2012). Evidence for fractional anisotropy and mean diffusivity white matter abnormalities in the internal capsule and cingulum in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 37(3): 193-199.
78. Maihofner C, Baron R, DeCol R, Binder A, Birklein F, Deuschl G, et al (2007). The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain* 130(Pt 10): 2671-2687.

79. Maihofner C, Forster C, Birklein F, Neundorfer B, Handwerker HO (2005). Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 114(1-2): 93-103.
80. Maihofner C, Handwerker HO, Birklein F (2006). Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology* 66(5): 711-717.
81. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F (2003). Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology* 61(12): 1707-1715.
82. Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ (2000). Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 88(3): 259-266.
83. Marchand F, Perretti M, McMahon SB (2005). Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 6(7): 521-532.
84. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, et al (2011). Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol* 10(7): 637-648.
85. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H (2010). Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 46(5): 691-699.
86. May A (2007). Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurol Sci* 28 Suppl 2: S101-107.
87. May A (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 137(1): 7-15.

88. May A (2011). Structural brain imaging: a window into chronic pain. *Neuroscientist* 17(2): 209-220.
89. Melzack R (1987). The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 30(2): 191-197.
90. Melzack R, Casey KL (1968). Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses* 1.
91. Merskey H, Bogduk N (1994). Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy. Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press (Also available online at www.iasp-pain.org).
92. Mesulam M-M, Mufson EJ (1985). The insula of Reil in man and monkey. Association and auditory cortices. Springer, pp 179-226.
93. Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* 62(5): 446-454.
94. Morecraft RJ, Van Hoesen GW (1998). Convergence of limbic input to the cingulate motor cortex in the rhesus monkey. *Brain Res Bull* 45(2): 209-232.
95. Mori S, Zhang J (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51(5): 527-539.
96. Motzkin JC, Philippi CL, Wolf RC, Baskaya MK, Koenigs M (2015). Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biol Psychiatry* 77(3): 276-284.
97. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB (2006). Designing cross-sectional and case-control studies. In: Hulley SB (ed). *Designing clinical research*, Third edn. Lippincott Williams & Wilkins, pp 109-112.

98. Ochsner KN, Gross JJ (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9(5): 242-249.
99. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, et al (1998). Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 121 (2): 345-356.
100. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30(5): 263-288.
101. Phillips K, Clauw DJ (2011). Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25(2): 141-154.
102. Pierpaoli C, Basser PJ (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 36(6): 893-906.
103. Pleger B, Draganski B, Schwenkreis P, Lenz M, Nicolas V, Maier C, et al (2014). Complex regional pain syndrome type I affects brain structure in prefrontal and motor cortex. *PLoS One* 9(1): e85372.
104. Pleger B, Ragert P, Schwenkreis P, Forster AF, Wilimzig C, Dinse H, et al (2006). Patterns of cortical reorganization parallel impaired tactile discrimination and pain intensity in complex regional pain syndrome. *Neuroimage* 32(2): 503-510.
105. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Forster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, et al (2005). Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 57(3): 425-429.

106. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A (1999). Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 81(6): 3100-3104.
107. Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A (2000). Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 83(3): 1770-1776.
108. Quirk GJ, Russo GK, Barron JL, Lebron K (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci* 20(16): 6225-6231.
109. Roussel NA, Nijs J, Meeus M, Mylius V, Fayt C, Oostendorp R (2013). Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *Clin J Pain* 29(7): 625-638.
110. Roy M, Shohamy D, Wager TD (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends Cogn Sci* 16(3): 147-156.
111. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA (2003). Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 103(1-2): 199-207.
112. Schmähmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM (2008). Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. *Ann N Y Acad Sci* 1142: 266-309.
113. Schnitzler A, Ploner M (2000). Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 17(6): 592-603.

114. Schutter DJ, Hofman D, Van Honk J (2008). Fearful faces selectively increase corticospinal motor tract excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Psychophysiology* 45(3): 345-348.
115. Shi CJ, Cassell MD (1998a). Cascade projections from somatosensory cortex to the rat basolateral amygdala via the parietal insular cortex. *J Comp Neurol* 399(4): 469-491.
116. Shi CJ, Cassell MD (1998b). Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices. *J Comp Neurol* 399(4): 440-468.
117. Sikes RW, Vogt BA (1992). Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* 68(5): 1720-1732.
118. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31(4): 1487-1505.
119. Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 20(3): 1714-1722.
120. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 17(3): 1429-1436.
121. Stevens RT, London SM, Apkarian AV (1993). Spinothalamocortical projections to the secondary somatosensory cortex (SII) in squirrel monkey. *Brain Res* 631(2): 241-246.

122. Strigo IA, Duncan GH, Boivin M, Bushnell MC (2003). Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain. *J Neurophysiol* 89(6): 3294-3303.
123. Strutton PH, Theodorou S, Catley M, McGregor AH, Davey NJ (2005). Corticospinal excitability in patients with chronic low back pain. *J Spinal Disord Tech* 18(5): 420-424.
124. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment* 7(4): 524.
125. Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song SK (2006). Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med* 55(2): 302-308.
126. Tamm L, Barnea-Goraly N, Reiss AL (2012). Diffusion tensor imaging reveals white matter abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Res* 202(2): 150-154.
127. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK (1999). The cortical representation of pain. *Pain* 79(2-3): 105-111.
128. Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, et al (2006). Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci* 26(16): 4415-4425.
129. van Velzen GA, Rombouts SA, van Buchem MA, Marinus J, van Hilten JJ (2016). Is the brain of complex regional pain syndrome patients truly different? *Eur J Pain* 20(10): 1622-1633.

130. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ (1993). Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 342(8878): 1012-1016.
131. Versace A, Almeida JR, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, et al (2008). Elevated left and reduced right orbitomedial prefrontal fractional anisotropy in adults with bipolar disorder revealed by tract-based spatial statistics. *Arch Gen Psychiatry* 65(9): 1041-1052.
132. Vogt BA, Finch DM, Olson CR (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2(6): 435-443.
133. Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol* 262(2): 256-270.
134. Vogt BA, Rosene DL, Pandya DN (1979). Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey. *Science* 204(4389): 205-207.
135. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R (2003). Complex regional pain syndrome--diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord* 41(2): 61-75.
136. Winecoff A, Clithero JA, Carter RM, Bergman SR, Wang L, Huettel SA (2013). Ventromedial prefrontal cortex encodes emotional value. *J Neurosci* 33(27): 11032-11039.
137. Woolf CJ, Salter MW (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288(5472): 1765-1769.

138. Zhou G, Hotta J, Lehtinen MK, Forss N, Hari R (2015). Enlargement of choroid plexus in complex regional pain syndrome. *Sci Rep* 5: 14329.

Abstract

Cerebral White Matter Alterations in Patients with Complex Regional Pain Syndrome

Jooyeon Im

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Introduction: Complex regional pain syndrome (CRPS) is a chronic, neuropathic disorder that develops after noxious incidents such as fracture, sprain, and contusion. CRPS is characterized by persistent pain that is disproportionate to the incident, as well as symptoms and signs of sensory, vasomotor, sudomotor/edema, and motor/trophic changes. As cerebral white matter lesions have been reported in various diseases, it has been suggested that understanding the role of white matter's structure and function seems to be critical in elucidating the pathophysiology of diseases. In particular, it has been reported that white matter tracts that carry pain information may play a key role in chronic pain syndromes. Despite recent findings, only a small number of studies have examined the structural integrity of white matter in CRPS patients. Thus, the aim of this study was to investigate the white matter microstructural changes in CRPS patients.

Method: In 21 CRPS patients and 49 healthy controls, demographic and pain-related clinical data and diffusion tensor imaging (DTI) data were collected. Using tract-based spatial statistics (TBSS), the white matter microstructures were analyzed and compared between the CRPS patient group and the healthy control group. Specifically, fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), and radial diffusivity (RD) were computed and compared between the groups. Additionally, correlation analysis was performed between the mean DTI parameters that were extracted from the regions showing significant differences and pain-related clinical measures.

Results: Voxelwise analyses revealed significantly lower FA values in CRPS patients compared to healthy controls in the left corticospinal tract, as well as in the white matter tract which includes the right forceps minor, right anterior thalamic radiation, right inferior fronto-occipital fasciculus, and right uncinate fasciculus near the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC). Correlation analyses showed that the mean FA values in the left corticospinal tract was related to the helplessness ($r = -0.45$, $p = 0.04$), magnification ($r = -0.61$, $p = 0.004$), rumination ($r = -0.44$, $p = 0.045$) subscales and the total score ($r = -0.52$, $p = 0.02$) of the pain catastrophizing scale (PCS). Additionally, the mean FA values in the white matter tract near the vmPFC was related to the rumination ($r = -0.54$, $p = 0.01$) subscale of the PCS. Among the DTI diffusivity measures, lower AD values were found in CRPS patients compared to healthy controls in the right corticospinal tract, as well as in the white matter tract which includes the left forceps minor and left cingulum near the

anterior cingulate cortex (ACC). The mean AD values from the right corticospinal tract showed a significant negative correlation with current degree of pain ($r = -0.60$, $p = 0.004$) and helplessness ($r = -0.46$, $p = 0.04$) and magnification ($r = -0.51$, $p = 0.02$) subscales and the total score ($r = -0.49$, $p = 0.02$) of the PCS. Moreover, there was a significant positive correlation between the mean AD values in the white matter tract near the ACC and the magnification ($r = 0.53$, $p = 0.01$) subscale of the PCS. There were no white matter tracts that showed higher FA or AD values in CRPS patients compared to healthy controls. In addition, voxelwise analyses demonstrated no differences in MD and RD between the groups.

Conclusion: White matter microstructural changes were found in CRPS patients in comparison to healthy controls. Particularly, this is the first study to report white matter injury in the corticospinal tract and the white matter tract in vicinity of the vmPFC, and these findings were associated with pain-related catastrophic thinking. This study suggests that the structural integrity of the white matter plays a pivotal role in the neural mechanisms underlying emotional and cognitive aspects of CRPS.

Keywords: Complex regional pain syndrome (CRPS), Neuroimaging, Magnetic resonance imaging (MRI), Diffusion tensor imaging (DTI), White matter, Tract-based spatial statistics (TBSS)

Student ID: 2014-31029